

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

19.10.2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日 2003年10月21日  
Date of Application:

出願番号 特願2003-361256  
Application Number:  
[ST. 10/C]: [JP 2003-361256]

出願人 住友製薬株式会社  
Applicant(s):

REC'D 02 DEC 2004

WIPO

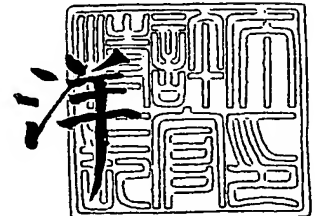
PCT

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年11月19日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小川



BEST AVAILABLE COPY

出証番号 出証特2004-3105218

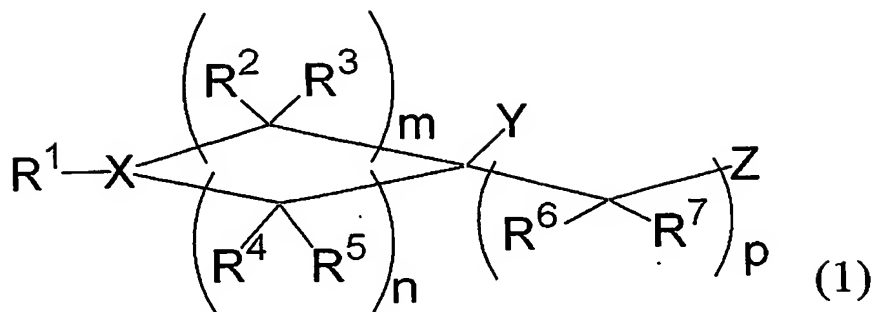
【書類名】 特許願  
【整理番号】 133191  
【あて先】 特許庁長官殿  
【国際特許分類】 A61K 31/395  
A61K 31/015  
【発明者】  
【住所又は居所】 大阪市此花区春日出中 3 丁目 1 番 9 8 号 住友製薬株式会社内  
【氏名】 坂 仁志  
【特許出願人】  
【識別番号】 000183370  
【氏名又は名称】 住友製薬株式会社  
【代理人】  
【識別番号】 100121588  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 五十部 穰  
【電話番号】 06-6466-5214  
【手数料の表示】  
【予納台帳番号】 056546  
【納付金額】 21,000円  
【提出物件の目録】  
【物件名】 特許請求の範囲 1  
【物件名】 明細書 1  
【物件名】 図面 1  
【物件名】 要約書 1  
【包括委任状番号】 0205876

## 【書類名】 特許請求の範囲

## 【請求項 1】

式 (1) :

【化 1】



〔式中、 $m$ 、 $n$ 、及び  $p$  は独立して 0～4 の整数を表すが、 $3 \leq m+n \leq 8$  である。

$X$  は窒素原子または式： $C-R^{15}$  で表される基を表す。

$R^{15}$  は水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換の芳香族基、または式： $-NR^{19}R^{20}$  ( $R^{19}$  および  $R^{20}$  は互いに独立して、水素原子、置換もしくは無置換の低級アルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換の低級アルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換の芳香族基、または置換もしくは無置換のアラルキル基を表すか、または  $R^{19}$  および  $R^{20}$  が互いに結合して、それらが結合する窒素原子とともに、環中にさらに  $-NR^{21}-$  ( $R^{21}$  は水素原子、置換もしくは無置換の低級アルキル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換の低級アルコキシカルボニル基、または置換もしくは無置換のアラルキル基を表す。) を 1 個、または酸素原子 1 個を含んでもよい、環を構成する炭素原子数が 3 から 8 個の飽和環状アミノ基 (当該炭素原子上に置換基が存在していてもよい) を表す。) で表される基を表す。

$Y$  は置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換の芳香族基、または式： $-C(=O)R^8$  ( $R^8$  は、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、または置換もしくは無置換の芳香族基を表す。) で表される基を表す。

$R^1$  は水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換の芳香族基、または式： $-C(=O)R^{14}$  ( $R^{14}$  は、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、または置換もしくは無置換の芳香族基を表す。) で表される基を表す。

$R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、および  $R^7$  は、

同一または異なって、また複数ある場合にはそれぞれ独立して、水素原子、水酸基、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルコキシ基、置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換のアラルキル基、または置換もしくは無置換のアラルキルオキシ基を表すが；

$R^2$  と  $R^3$ 、 $R^4$  と  $R^5$ 、および  $R^6$  と  $R^7$  の組み合わせから選ばれる 1 つまたは複数の組み合わせがそれぞれ独立してオキシ基を表すこともでき；

$R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、および  $Y$  のうちのいずれか 2 つが隣接する炭素原子上にある場合、それらは 2 重結合を形成することができる。

$Z$  は、水素原子、水酸基、カルボキシル基、シアノ基、フタルイミド基、ハロゲン原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換の

芳香族基、置換もしくは無置換の低級アルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換のカルバモイル基、置換もしくは無置換のベンジルオキシカルボニル基、置換もしくは無置換のアラルキルオキシ基、置換もしくは無置換のアリールオキシ基、置換もしくは無置換のヘテロアリールオキシ基、置換もしくは無置換の低級アルコキシ基、置換もしくは無置換の低級アルカノイルオキシ基、置換もしくは無置換の低級アルキルチオ基、置換もしくは無置換の低級アルキルスルフィニル基、置換もしくは無置換の低級アルキルスルホニル基、置換もしくは無置換のベンゼンスルホニルオキシ基、または置換もしくは無置換の低級アルコキシカルボニルアミノ基を表すか、または式： $-NR^9R^{10}$  ( $R^9$  および  $R^{10}$  は互いに独立して、水素原子、置換もしくは無置換の低級アルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換の低級アルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換のアシル基、または置換もしくは無置換のアラルキル基を表すか、または  $R^9$  および  $R^{10}$  が互いに結合して、それらが結合する窒素原子とともに、環中にさらに  $-NR^{11}-$  ( $R^{11}$  は水素原子、置換もしくは無置換の低級アルキル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換の低級アルコキシカルボニル基、または置換もしくは無置換のアラルキル基を表す。) を 1 個、または酸素原子 1 個を含んでもよい、環を構成する炭素原子数が 3 から 8 個の飽和環状アミノ基 (当該炭素原子上に置換基が存在していてもよい) を表す。) で表される基を表す。]

で表される化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学的に許容される塩を有効成分として含有する低密度リポタンパク受容体発現増強剤。

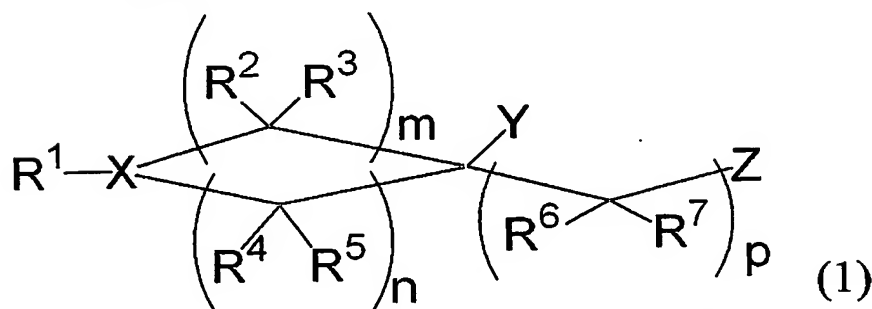
【請求項 2】

高脂血症または動脈硬化治療剤である、請求項 1 記載の低密度リポタンパク受容体発現増強剤。

【請求項 3】

式 (1) :

【化 2】



〔式中、 $m$ 、 $n$ 、及び  $p$  は独立して 0 ~ 4 の整数を表すが、 $3 \leq m+n \leq 8$  である。〕

$X$  は窒素原子または式： $C-R^{15}$  で表される基を表す。

$R^{15}$  は水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換の芳香族基、または式： $-NR^{19}R^{20}$  ( $R^{19}$  および  $R^{20}$  は互いに独立して、水素原子、置換もしくは無置換の低級アルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換の低級アルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換の芳香族基、または置換もしくは無置換のアラルキル基を表すか、または  $R^{19}$  および  $R^{20}$  が互いに結合して、それらが結合する窒素原子とともに、環中にさらに  $-NR^{21}-$  ( $R^{21}$  は水素原子、置換もしくは無置換の低級アルキル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換の低級アルコキシカルボニル基、または置換もしくは無置換のアラルキル基を表す。) を 1 個、または酸素原子 1 個を含んでもよい、環を構成する炭素原子数が 3 から 8 個の飽和環状アミノ基 (当該炭素原子上に置換基が存在していてもよい) を表す。) で表される基を表す。

$Y$  は置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換の芳香族基、または式： $-C(=O)R^8$  ( $R^8$  は、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、または置換もしくは無置換の芳香族基を表す。) で表される基を表す。

$R^1$  は水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換の芳香族基、または式： $-C(=O)R^{14}$  ( $R^{14}$  は、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、または置換もしくは無置換の芳香族基を表す。) で表される基を表す。

$R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、および $R^7$  は、同一または異なって、また複数ある場合にはそれぞれ独立して、水素原子、水酸基、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルコキシ基、置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換のアラルキル基、または置換もしくは無置換のアラルキルオキシ基を表すが； $R^2$  と $R^3$ 、 $R^4$  と $R^5$ 、および $R^6$  と $R^7$  の組み合わせから選ばれる1つまたは複数の組み合わせがそれぞれ独立してオキシ基を表すこともでき； $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、およびYのうちのいずれか2つが隣接する炭素原子上にある場合、それらは2重結合を形成することができる。

Zは、水素原子、水酸基、カルボキシ基、シアノ基、フタルイミド基、ハロゲン原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換の低級アルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換のカルバモイル基、置換もしくは無置換のベンジルオキシカルボニル基、置換もしくは無置換のアラルキルオキシ基、置換もしくは無置換のアリールオキシ基、置換もしくは無置換のヘテロアリールオキシ基、置換もしくは無置換の低級アルコキシ基、置換もしくは無置換の低級アルカノイルオキシ基、置換もしくは無置換の低級アルキルチオ基、置換もしくは無置換の低級アルキルスルフィニル基、置換もしくは無置換の低級アルキルスルホニル基、置換もしくは無置換のベンゼンスルホニルオキシ基、または置換もしくは無置換の低級アルコキシカルボニルアミノ基を表すか、または式： $-NR^9R^{10}$  ( $R^9$  および $R^{10}$  は互いに独立して、水素原子、置換もしくは無置換の低級アルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換の低級アルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換のアシル基、または置換もしくは無置換のアラルキル基を表すか、または $R^9$  および $R^{10}$  が互いに結合して、それらが結合する窒素原子とともに、環中にさらに $-NR^{11}-$  ( $R^{11}$  は水素原子、置換もしくは無置換の低級アルキル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換の低級アルコキシカルボニル基、または置換もしくは無置換のアラルキル基を表す。) を1個、または酸素原子1個を含んでもよい、環を構成する炭素原子数が3から8個の飽和環状アミノ基 (当該炭素原子上に置換基が存在していてもよい) を表す。) で表される基を表す。

但し、Yおよび $R^1$  が共に無置換フェニル基である場合、Zはシアノ基ではない。] で表される化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学的に許容される塩。

#### 【請求項4】

Yが置換もしくは無置換の芳香族基である、請求項3記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学的に許容される塩。

#### 【請求項5】

$R^1$  が置換もしくは無置換の芳香族基である、請求項4記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学的に許容される塩。

#### 【請求項6】

Yが置換もしくは無置換のフェニル基、または置換もしくは無置換のピリジル基である、請求項5記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学的に許容される塩。

#### 【請求項7】

$R^1$  がフェニル基、ピリジル基、ピリミジル基、ベンズオキサゾール基、またはベンズチアゾール基であり、これらの基は置換されていてもよい、請求項6記載の化合物もしくは

そのプロドラッグ、またはそれらの薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

$R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、および  $R^7$  のすべてが水素原子であるか、または  $R^2$  と  $R^3$ 、 $R^4$  と  $R^5$ 、および  $R^6$  と  $R^7$  の組み合わせから選ばれる 1 つまたは複数の組み合わせがそれぞれ独立してオキシ基を表し他は全て水素原子を表す、請求項 7 記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

$R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、および  $R^5$  のすべてが水素原子を表し、 $R^6$  と  $R^7$  が一緒になってオキシ基を表すかまたは両方が水素原子を表す、請求項 8 記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

Z が水酸基、シアノ基、低級アルコキシ基または式： $-NR^9R^{10}$  で表される基である、請求項 9 記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学的に許容される塩。

【請求項 11】

Y が置換されたフェニル基であって、該フェニル基の置換基が水酸基および低級アルコキシ基から選ばれ、1 または複数、同一または異なって存在する、請求項 10 記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学的に許容される塩。

【請求項 12】

$R^1$  が置換されたフェニル基または置換されたピリジル基であって、該フェニル基またはピリジル基の置換基が、水酸基および低級アルコキシ基から選ばれ、1 または複数、同一または異なって存在する、請求項 11 記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学的に許容される塩。

【請求項 13】

Z がシアノ基である、請求項 12 記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学的に許容される塩。

【請求項 14】

m が 2 または 3 であり、n が 2 であり、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、および  $R^7$  のすべてが水素原子である、請求項 3 から 13 のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学的に許容される塩。

【請求項 15】

p が 0 である、請求項 3 から 14 のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学的に許容される塩。

【請求項 16】

請求項 3 から 15 のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。

【請求項 17】

請求項 3 から 15 のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学的に許容される塩を有効成分として含有する、低密度リポタンパク受容体発現増強剤。

【請求項 18】

請求項 3 から 15 のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学的に許容される塩を有効成分として含有する、高脂血症または動脈硬化治療剤。

【書類名】明細書

【発明の名称】新規ピペリジン誘導体

【技術分野】

【0001】

本発明は、低密度リポタンパク (low density lipoprotein; 以下LDLと略称する場合がある) 受容体発現増強剤に関する。

【背景技術】

【0002】

肝細胞におけるLDL受容体は、血中コレステロール濃度の調節に重要な役割を持っている。すなわち、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素A (HMG-CoA) 還元酵素阻害剤による肝細胞におけるコレステロール合成阻害が間接的にLDL受容体の発現を増加させ、その結果、LDL受容体による血中からのLDLの取り込みが増加して、血中コレステロール、なかでも血中LDLコレステロールの低下を導くことが明らかとなっている。

【0003】

HMG-CoA還元酵素阻害剤は、血中コレステロールを低下させることが出来る薬剤として臨床上高い評価を受けている。しかしながら、高い血中コレステロール値を持つ家族性高コレステロール血症の患者、あるいは冠動脈疾患をもつ患者に対し、目標とする低レベルの血中コレステロール値まで下げるには十分な効果を有しておらず、このような患者にも有効な、よりシャープな血中LDL濃度低下作用を有する高脂血症治療剤が望まれている。

【0004】

HMG-CoA還元酵素阻害剤が、コレステロール合成阻害を介して間接的にLDL受容体の合成を促進するのに対し、LDL受容体発現増強剤は、より直接的にLDL受容体発現を促進することにより、よりシャープな血中LDL濃度低下作用を示すことが期待できる。

【0005】

LDL受容体は、転写および糖鎖付加を受けた後にLDLを取り込む機能を持つ受容体タンパク質として発現し、血中LDLを細胞内に取り込む機能を示すことが近年明らかになっている (Goldstein & Brown, Nature, 第343巻、425ページ、1990年およびGoldstein & Brown, Science, 第232巻、34ページ、1986年)。従って、LDL-Rタンパク質発現を増強させることにより、血中コレステロールを低下させる新しい作用機序の薬剤を開発することができる。

【0006】

ピペリジン誘導体としては、4-シアノ-4-(3-メトキシフェニル)-1-フェニルピペリジンが知られている (例えば非特許文献1参照) が、LDLコレステロール濃度の低下等の用途は記載されていない。

【0007】

【非特許文献1】ザ・ジャーナル・オブ・ヘテロサイクリック・ケミストリー (The Journal of Heterocyclic Chemistry)、1983年、第20巻、p. 771

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

本発明の課題は、LDL受容体タンパク質発現を促進し、高脂血症、より具体的には高コレステロール血症の処置に有用なLDL受容体発現増強作用を有する化合物を提供することにある。本発明の課題はまた、LDL受容体合成の制御、血中LDLコレステロール濃度の低下および動脈硬化症の予防および/または治療に有用な化合物を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明者らは上記課題を解決すべく鋭意検討を重ね、ピペリジン誘導体である下記式(1)で表される化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩(以下、本発明化合物と略称する場合がある)が強力なLDL受容体発現増強作用を有していることを見出し、本発明を完成するに至った。

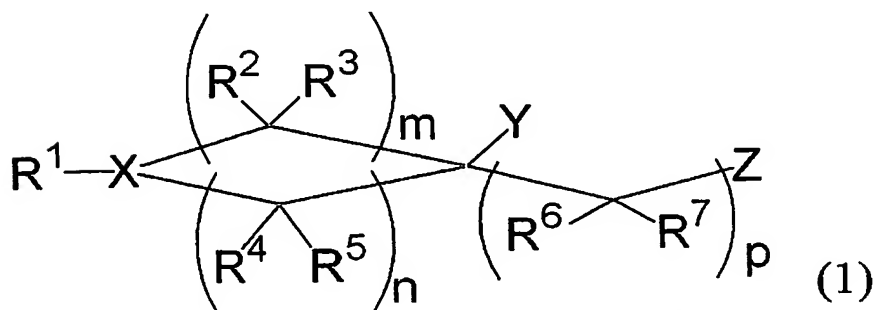
即ち、本発明は以下のものに関する。

【0010】

〔1〕 式(1)：

【0011】

【化1】



〔式中、m、n、及びpは独立して0～4の整数を表すが、 $3 \leq m+n \leq 8$ である。〕

Xは窒素原子または式： $C-R^{15}$ で表される基を表す。

$R^{15}$ は水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換の芳香族基、または式： $-NR^{19}R^{20}$  ( $R^{19}$  および  $R^{20}$  は互いに独立して、水素原子、置換もしくは無置換の低級アルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換の低級アルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換の芳香族基、または置換もしくは無置換のアラルキル基を表すか、または  $R^{19}$  および  $R^{20}$  が互いに結合して、それらが結合する窒素原子とともに、環中にさらに  $-NR^{21}-$  ( $R^{21}$  は水素原子、置換もしくは無置換の低級アルキル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換の低級アルコキシカルボニル基、または置換もしくは無置換のアラルキル基を表す。) を1個、または酸素原子1個を含んでもよい、環を構成する炭素原子数が3から8個の飽和環状アミノ基 (当該炭素原子上に置換基が存在していてもよい) を表す。) で表される基を表す。

Yは置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換の芳香族基、または式： $-C(=O)R^8$  ( $R^8$  は、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、または置換もしくは無置換の芳香族基を表す。) で表される基を表す。

$R^1$  は水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換の芳香族基、または式： $-C(=O)R^{14}$  ( $R^{14}$  は、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、または置換もしくは無置換の芳香族基を表す。) で表される基を表す。

$R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、および  $R^7$  は、

同一または異なって、また複数ある場合にはそれぞれ独立して、水素原子、水酸基、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルコキシ基、置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換のアラルキル基、または置換もしくは無置換のアラルキルオキシ基を表すが；

$R^2$  と  $R^3$ 、 $R^4$  と  $R^5$ 、および  $R^6$  と  $R^7$  の組み合わせから選ばれる1つまたは複数の組み合わせがそれぞれ独立してオキシ基を表すこともでき；



$R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、およびYのうちのいずれか2つが隣接する炭素原子上にある場合、それらは2重結合を形成することができる。

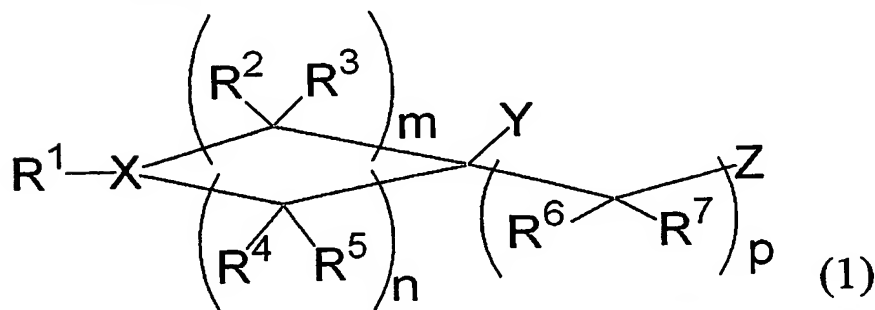
Zは、水素原子、水酸基、カルボキシ基、シアノ基、フタルイミド基、ハロゲン原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換の低級アルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換のカルバモイル基、置換もしくは無置換のベンジルオキシカルボニル基、置換もしくは無置換のアラルキルオキシ基、置換もしくは無置換のアリールオキシ基、置換もしくは無置換のヘテロアリールオキシ基、置換もしくは無置換の低級アルコキシ基、置換もしくは無置換の低級アルカノイルオキシ基、置換もしくは無置換の低級アルキルチオ基、置換もしくは無置換の低級アルキルスルフィニル基、置換もしくは無置換の低級アルキルスルホニル基、置換もしくは無置換のベンゼンスルホニルオキシ基、または置換もしくは無置換の低級アルコキシカルボニルアミノ基を表すか、または式： $-NR^9R^{10}$  ( $R^9$  および  $R^{10}$  は互いに独立して、水素原子、置換もしくは無置換の低級アルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換の低級アルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換のアシル基、または置換もしくは無置換のアラルキル基を表すか、または  $R^9$  および  $R^{10}$  が互いに結合して、それらが結合する窒素原子とともに、環中にさらに  $-NR^{11}-$  ( $R^{11}$  は水素原子、置換もしくは無置換の低級アルキル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換の低級アルコキシカルボニル基、または置換もしくは無置換のアラルキル基を表す。) を1個、または酸素原子1個を含んでもよい、環を構成する炭素原子数が3から8個の飽和環状アミノ基 (当該炭素原子上に置換基が存在していてもよい) を表す。) で表される基を表す。) で表される化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学的に許容される塩を有効成分として含有する低密度リポタンパク受容体発現増強剤。

[2] 高脂血症または動脈硬化治療剤である、[1] 記載の低密度リポタンパク受容体発現増強剤。

[3] 式(1)：

【0012】

【化2】



[式中、m、n、及びpは独立して0～4の整数を表すが、 $3 \leq m+n \leq 8$ である。

Xは窒素原子または式： $C-R^{15}$  で表される基を表す。

$R^{15}$  は水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換の芳香族基、または式： $-NR^{19}R^{20}$  ( $R^{19}$  および  $R^{20}$  は互いに独立して、水素原子、置換もしくは無置換の低級アルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換の低級アルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換の芳香族基、または置換もしくは無置換のアラルキル基を表すか、または  $R^{19}$  および  $R^{20}$  が互いに結合して、それらが結合する窒素原子とともに、環中にさらに  $-NR^{21}-$  ( $R^{21}$  は水素原子、置換もしくは無置換の低級アルキル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換の低級アルコキシカルボニル基、または置換もしくは無置換のアラルキル基を表す。) を1個、または酸素原子1個を含んでもよい、環を構成する炭素原子数が3から8個の飽和環状アミノ基 (当該炭素原子上に置換基が存在していてもよい) を表す。) で表される基

を表す。

Yは置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換の芳香族基、または式： $-C(=O)R^{8a}$  ( $R^{8a}$ は、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、または置換もしくは無置換の芳香族基を表す。)で表される基を表す。

$R^1$ は水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換の芳香族基、または式： $-C(=O)R^{14}$  ( $R^{14}$ は、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、または置換もしくは無置換の芳香族基を表す。)で表される基を表す。

$R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、および $R^7$ は、同一または異なって、また複数ある場合にはそれぞれ独立して、水素原子、水酸基、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルコキシ基、置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換のアラルキル基、または置換もしくは無置換のアラルキルオキシ基を表すが；

$R^2$ と $R^3$ 、 $R^4$ と $R^5$ 、および $R^6$ と $R^7$ の組み合わせから選ばれる1つまたは複数の組み合わせがそれぞれ独立してオキシ基を表すこともでき；

$R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、およびYのうちのいずれか2つが隣接する炭素原子上にある場合、それらは2重結合を形成することができる。

Zは、水素原子、水酸基、カルボキシ基、シアノ基、フタルイミド基、ハロゲン原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換の低級アルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換のカルバモイル基、置換もしくは無置換のベンジルオキシカルボニル基、置換もしくは無置換のアラルキルオキシ基、置換もしくは無置換のアリールオキシ基、置換もしくは無置換のヘテロアリールオキシ基、置換もしくは無置換の低級アルコキシ基、置換もしくは無置換の低級アルカノイルオキシ基、置換もしくは無置換の低級アルキルチオ基、置換もしくは無置換の低級アルキルスルフィニル基、置換もしくは無置換の低級アルキルスルホニル基、置換もしくは無置換のベンゼンスルホニルオキシ基、または置換もしくは無置換の低級アルコキシカルボニルアミノ基を表すか、または式： $-NR^9R^{10}$  ( $R^9$ および $R^{10}$ は互いに独立して、水素原子、置換もしくは無置換の低級アルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換の低級アルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換のアシル基、または置換もしくは無置換のアラルキル基を表すか、または $R^9$ および $R^{10}$ が互いに結合して、それらが結合する窒素原子とともに、環中にさらに $-NR^{11}-$  ( $R^{11}$ は水素原子、置換もしくは無置換の低級アルキル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換の低級アルコキシカルボニル基、または置換もしくは無置換のアラルキル基を表す。)を1個、または酸素原子1個を含んでもよい、環を構成する炭素原子数が3から8個の飽和環状アミノ基(当該炭素原子上に置換基が存在していてもよい)を表す。)で表される基を表す。

但し、Yおよび $R^1$ が共に無置換フェニル基である場合、Zはシアノ基ではない。]で表される化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学的に許容される塩。

[4] Yが置換もしくは無置換の香族基である、[3]記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学的に許容される塩。

[5]  $R^1$ が置換もしくは無置換の芳香族基である、[4]記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学的に許容される塩。

[6] Yが置換もしくは無置換のフェニル基、または置換もしくは無置換のピリジル基である、[5]記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学的に許容される塩。

[7]  $R^1$ がフェニル基、ピリジル基、ピリミジル基、ペンズオキサゾール基、またはペンズチアゾール基であり、これらの基は置換されていてもよい、[6]記載

の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学的に許容される塩。

〔8〕  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、および $R^7$ のすべてが水素原子であるか、または $R^2$ と $R^3$ 、 $R^4$ と $R^5$ 、および $R^6$ と $R^7$ の組み合わせから選ばれる1つまたは複数の組み合わせがそれぞれ独立してオキシ基を表し他は全て水素原子を表す、〔7〕記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学的に許容される塩。

〔9〕  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、および $R^5$ のすべてが水素原子を表し、 $R^6$ と $R^7$ が一緒になってオキシ基を表すかまたは両方が水素原子を表す、〔8〕記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学的に許容される塩。

〔10〕 Zが水酸基、シアノ基、低級アルコキシ基または式： $-NR^9R^{10}$ で表される基である、〔9〕記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学的に許容される塩。

〔11〕 Yが置換されたフェニル基であって、該フェニル基の置換基が水酸基および低級アルコキシ基から選ばれ、1または複数、同一または異なって存在する、〔10〕記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学的に許容される塩。

〔12〕  $R^1$ が置換されたフェニル基または置換されたピリジル基であって、該フェニル基またはピリジル基の置換基が、水酸基および低級アルコキシ基から選ばれ、1または複数、同一または異なって存在する、〔11〕記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学的に許容される塩。

〔13〕 Zがシアノ基である、〔12〕記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学的に許容される塩。

〔14〕 mが2または3であり、nが2であり、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、および $R^7$ のすべてが水素原子である、〔3〕から〔13〕のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学的に許容される塩。

〔15〕 pが0である、〔3〕から〔14〕のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学的に許容される塩。

〔16〕 〔3〕から〔15〕のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。

〔17〕 〔3〕から〔15〕のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学的に許容される塩を有効成分として含有する、低密度リポタンパク受容体発現増強剤。

〔18〕 〔3〕から〔15〕のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学的に許容される塩を有効成分として含有する、高脂血症または動脈硬化治療剤。

#### 【発明の効果】

##### 【0013】

本発明化合物は、LDL受容体発現増強作用、LDL受容体合成の制御作用を有し、血中LDLコレステロール濃度の低下および動脈硬化症の予防および治療に有用である。

#### 【発明を実施するための最良の形態】

##### 【0014】

LDL受容体発現増強とは、LDL受容体タンパク質の発現量が増えることを意味し、LDL受容体発現上昇、またはLDL受容体発現のアプレギュレートとも言う。

##### 【0015】

本発明における各種の基を詳細に説明すると次の通りである。なお、特に指示した場合を除き、各々の基の説明はその基が他の基の一部分である場合にも該当する。

##### 【0016】

アルキル基としては、例えば直鎖または分枝した炭素原子数1～15個のアルキル基が挙げられ、具体的には例えばメチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル、2-ブチル、2-メチルプロピル、1, 1-ジメチルエチル、ペンチル、3-ペンチル、3-メチルブチル、ヘキシル、3-ヘキシル、4-メチルペンチル、4-ヘブチル、オクチル、4-オクチル、デシル等が挙げられる。好ましくは直鎖または分枝した炭素原子数1～6

個のアルキル基が挙げられる。

【0017】

アルケニル基としては、例えば直鎖または分枝した炭素原子数2～15個のアルケニル基が挙げられ、具体的には例えばビニル、アリル、2-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、2-ブテニル、3-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、4-ペンテニル、3-ヘキセニル、3-エチル-2-ペンテニル、4-エチル-3-ヘキセニル等が挙げられる。好ましくは直鎖または分枝した炭素原子数1～6個のアルケニル基が挙げられる。

【0018】

アルキニル基としては、例えば直鎖または分枝した炭素原子数3～15個のアルキニル基が挙げられ、具体的には例えば2-プロピニル、3-ブチニル、4-ペンチニル、3-ヘキシニル、5-メチル-2-ヘキシニル、6-メチル-4-ヘプチニル等が挙げられる。好ましくは直鎖または分枝した炭素原子数1～6個のアルキニル基が挙げられる。

【0019】

アルコキシ基としては、例えば上記アルキル基に酸素原子が結合した基が挙げられる。

【0020】

アルコキシカルボニル基としては、例えば式： $-C(=O)O-$ で表される基の酸素原子側に上記アルキル基が結合した基が挙げられる。

【0021】

置換アルキル基、置換アルケニル基、置換アルキニル基、置換アルコキシ基、置換アルコキシカルボニル基、置換アラルキル基、置換アルカノイル基、および置換アラルキルオキシ基のアルキル部分の置換基は、一個または同一もしくは異なって複数個あってもよく、置換基としては、例えば置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、カルバモイル基、低級アルキルアミノカルボニル基、ジ低級アルキルアミノカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルキルスルホンアミド基等が挙げられる。

より具体的には、例えば置換アルキル基の例として、トリフルオロメチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、およびメトキシメチル基が挙げられる。

【0022】

ハロゲン原子としては例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられる。好ましいハロゲン原子としてフッ素原子が挙げられる。

【0023】

シクロアルキル基としては、例えば炭素原子数3～8個のシクロアルキル基が挙げられ、具体的には例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等が挙げられる。

【0024】

置換シクロアルキル基、置換シクロアルカンカルボニル基、および置換飽和複素環-カルボニル基の置換基は一個または同一もしくは異なって複数個あってもよく、置換基としては、例えば低級アルキル基、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、カルバモイル基、低級アルキルアミノカルボニル基、ジ低級アルキルアミノカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルキルスルホンアミド基等が挙げられる。好ましいハロゲン原子としてフッ素原子が挙げられる。

【0025】

本発明でいう低級とは当該基のアルキル部分が低級アルキル基であることを意味し、そのような低級アルキル基としてはメチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル、ペ

ンチル、ヘキシル等の炭素原子数が1～6個の低級アルキル基を挙げることができる。低級アルカノイル基およびそれを部分構造として含む基の低級アルカノイル基部分としては、炭素原子数が1～6個の低級アルキル基がカルボニル基に結合した基が挙げられる。

低級アルキル基および低級アルカノイル基、またはそれらを部分構造として含む基が置換基を有する場合、当該置換基は一個または同一もしくは異なって複数個あってもよく、そのような置換基としては例えばハロゲン原子、シアノ基、低級アルコキシ基、ヘテロアリール基等が挙げられる。好ましいハロゲン原子としてフッ素原子が挙げられる。

#### 【0026】

置換カルバモイル基の置換基としては、1つ、または同一もしくは異なって2つ存在し、置換基としては例えば置換もしくは無置換のアルキル基が挙げられる。

#### 【0027】

芳香族基としてはアリール基およびヘテロアリール基が挙げられる。

#### 【0028】

アリール基、およびアリールオキシ基のアリール部分としては、例えばフェニル基、ナフチル基等の炭素原子数10個以下のアリール基が挙げられる。

#### 【0029】

ヘテロアリール基、およびヘテロアリールオキシ基のヘテロアリール部分としては、例えば窒素原子を1～2個含む5～6員単環式の基、窒素原子を1～2個と酸素原子を1個もしくは硫黄原子を1個含む5～6員単環式の基、酸素原子を1個もしくは硫黄原子を1個含む5員単環式の基、窒素原子1～4個を含み、6員環と5または6員環が縮合した二環式の基等が挙げられ、具体的には、例えば、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、2-チエニル、3-チエニル、3-オキサジアゾリル、1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、2-チアゾリル、3-イソチアゾリル、2-オキサゾリル、3-イソオキサゾリル、2-フリル、3-フリル、3-ピロリル、2-キノリル、8-キノリル、2-キナゾリニル、8-プリニル、1,3-ベンズオキサゾール-2-イル等が挙げられる。

#### 【0030】

ヘテロアリール基置換低級アルキル基としては、上記ヘテロアリール基が置換したアルキル基が挙げられ、好ましいアルキル部分としてはメチルが挙げられる。

#### 【0031】

置換芳香族基、置換ベンジルオキシカルボニル基、置換アリールオキシ基、置換ヘテロアリールオキシ基、置換ベンゼンスルホニル基、置換ベンゼンスルホニルオキシ基、置換アラキル基、置換アロイル基、置換複素芳香族アシル基および置換アラキルオキシ基のアリール部分の置換基としては、一個または同一もしくは異なって複数個あってもよく、例えばハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、水酸基、メチレンジオキシ基、低級アルキル基、一個もしくは複数個のハロゲン原子で置換された低級アルキル基（例えばトリフルオロメチル基）、低級アルコキシ基、水酸基で置換された低級アルコキシ基、低級アルコキシ基で置換された低級アルコキシ基、一個もしくは複数個のハロゲン原子で置換された低級アルコキシ基、ベンジルオキシ基、低級アルカノイルオキシ基、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、カルバモイル基、低級アルキルアミノカルボニル基、ジ低級アルキルアミノカルボニル基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルキルスルホンアミド基、式： $-O-E-A$ （式中、Oは酸素原子を表し、Eは不飽和結合を含んでもよい炭素原子数1～8の2価の炭化水素基を表し、Aは、水素原子、水酸基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、ハロゲン原子、シアノ基、ベンジルオキシ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、アルキル置換もしくは無置換のベンゼンスルホニルオキシ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルキルスルホンアミド基、フタルイミド基、シクロアルキ

ル基、アリール基（ハロゲン原子、アルキル基、または低級アルコキシ基で置換されていてもよい）、ヘテロアリール基（ハロゲン原子、アルキル基、または低級アルコキシ基で置換されていてもよい）、または式： $-NR^{16}R^{17}$ （ $R^{16}$  および  $R^{17}$  は互いに独立して、水素原子、置換もしくは無置換の低級アルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換の低級アルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換の芳香族基、または置換もしくは無置換のアラルキル基を表すか、または  $R^{16}$  および  $R^{17}$  が互いに結合して、それらが結合する窒素原子とともに、環中にさらに  $-NR^{18}-$ （ $R^{18}$  は水素原子、置換もしくは無置換の低級アルキル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換の低級アルコキシカルボニル基、または置換もしくは無置換のアラルキル基を表す。）を1個、または酸素原子1個を含んでもよい、環を構成する炭素原子数が3から8個の飽和環状アミノ基（当該炭素原子上に置換基が存在していてもよい）を表す。）もしくは式： $-C(=O)NR^{16}R^{17}$ （ $R^{16}$  および  $R^{17}$  は前記と同じ意味を表す。）で表される基を表す。} で表される基等が挙げられる。

#### 【0032】

不飽和結合を含んでもよい炭素原子数1～8の2価の炭化水素基としては、例えばメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、またはヘキサメチレン等のアルキレン基、プロペニレン、ブテニレン等のアルケニレン基、エチニレン、プロピニレン、ブチニレン等のアルキニレン基が挙げられる。これらの基は直鎖であつても分枝していてもよい。

#### 【0033】

アラルキル基およびアラルキルオキシ基のアラルキル部分としては、前記アリール基が置換したアルキル基が挙げられる。

#### 【0034】

$R^{19}$  および  $R^{20}$ 、 $R^9$  および  $R^{10}$ 、または  $R^{16}$  および  $R^{17}$  が互いに結合して表す、環を構成する炭素原子数が3から8個の飽和環状アミノ基として具体的には、1-ピロリジニル、1-ピペリジノ、1-ピペラジニル、モルホリノ、1-(4-メチル)ピペラジニル等が挙げられる。当該飽和環状アミノ基の炭素原子上の置換基としては、ハロゲン原子、置換もしくは無置換の低級アルキル基、置換もしくは無置換の低級アルコキシ基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換のアラルキル基が挙げられる。

#### 【0035】

アシル基としては、ホルミル基、例えばアセチル、プロパノイルなどの炭素原子数2～6のアルカノイル基、例えばシクロプロパンカルボニル、シクロブタンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサノカルボニルなどの炭素原子数4～7のシクロアルカンカルボニル基、例えばシクロペンテンカルボニル、シクロヘキセンカルボニルなどの炭素原子数3～6のシクロアルケンカルボニル基、例えばベンゾイル、トルオイル、ナフトイルなどの炭素原子数6～10のアロイル基、例えば2-ピペリジニルカルボニル、3-モルホリンカルボニルなどの窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる複素原子1～2個を含む5又は6員の飽和複素環を有する飽和複素環-カルボニル基、例えばフロイル、テノイル、ニコチノイル、イソニコチノイルなどの窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる複素原子1～2個を含む5又は6員の複素芳香族環を有する複素芳香族アシル基などが挙げられる。

#### 【0036】

Yにおける好ましい基としては、例えば、置換フェニル基が挙げられ、更に好ましい基としては、低級アルコキシ基置換フェニル基が挙げられる。

#### 【0037】

$R^1$  における好ましい基としては、置換もしくは無置換のフェニル基、ベンジル基、ピリジル基、および2, 2, 2-トリフルオロエチル基が挙げられる。更に好ましい基としては置換フェニル基が挙げられる。

#### 【0038】

$R^{15}$  における好ましい基としては、式： $-NR^{19}R^{20}$  で表される基が挙げられ、



特に次のものが好ましい。

- (1)  $R^{19}$  および/または  $R^{20}$  が置換もしくは無置換の芳香族基であるもの、および  
(2)  $R^{19}$  および  $R^{20}$  が互いに結合して、それらが結合する窒素原子とともに、環中にさらに  $-NR^{21}-$  を 1 個含む、環を構成する炭素原子数が 3 から 8 個の飽和環状アミノ基、中でも  $R^{21}$  が置換もしくは無置換の芳香族基であるもの。

$R^{15}$  がこれらの基である場合、 $R^1$  が水素原子である化合物が特に好ましい。

【0039】

Z の好ましい基としては、水酸基、シアノ基、低級アルコキシ基、および式： $-NR^9$   
 $R^{10}$  で表される基が挙げられ、更に好ましい基としてはシアノ基が挙げられる。

【0040】

$R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、および Y のうちのいずれか 2 つが隣接する炭素原子上にある場合に形成する 2 重結合は、式 (1) で表される化合物の環中に 1 つまたは複数存在することができる。好ましくは当該 2 重結合が 1 つである化合物が挙げられる。

【0041】

「プロドラッグ」としては、生体内で容易に加水分解され、式 (1) で表される化合物を再生するものが挙げられ、例えばカルボキシ基を有する化合物であればカルボキシ基がアルコキシカルボニル基となった化合物、アルキルチオカルボニル基となった化合物、またはアルキルアミノカルボニル基となった化合物が挙げられる。また、例えばアミノ基を有する化合物であれば、そのアミノ基がアルカノイル基で置換されアルカノイルアミノ基となった化合物、アルコキシカルボニル基により置換されアルコキシカルボニルアミノ基となった化合物、アシロキシメチルアミノ基となった化合物、またはヒドロキシアミンになった化合物が挙げられる。また、例えば水酸基を有する化合物であれば、その水酸基が前記アシル基により置換されてアシロキシ基となった化合物、リン酸エステルとなった化合物、またはアシロキシメチルオキシ基となった化合物が挙げられる。これらのプロドラッグ化に用いる基のアルキル部分としては前記アルキル基が挙げられ、そのアルキル基は置換（例えば炭素原子数 1～6 のアルコキシ基等により）されていてもよい。好ましい例としては、例えばカルボキシ基がアルコキシカルボニル基となった化合物を例にとれば、メトキシカルボニル、メトキシメトキシカルボニル、エトキシメトキシカルボニル、2-メトキシエトキシカルボニル、2-メトキシエトキシメトキシカルボニルまたはピバロイルメトキシカルボニルなどのアルコキシ基により置換された低級（例えば炭素原子数 1～6）アルコキシカルボニル基が挙げられる。

【0042】

薬学的に許容される塩としては、たとえば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸などの鉱酸との塩；ギ酸、酢酸、フマル酸、マレイン酸、シュウ酸、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸、アスパラギン酸、グルタミン酸などの有機カルボン酸との塩；メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ヒドロキシベンゼンスルホン酸、ジヒドロキシベンゼンスルホン酸などのスルホン酸との塩；および、たとえばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩；トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、エタノールアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N'-ジベンジルエチレンジアミンとの塩等が挙げられる。

【0043】

本発明化合物は不斉炭素原子を含み立体異性体が存在するものがあるが、本発明化合物には各異性体の混合物や単離されたものを含む。

【0044】

また、上記の化合物は遊離体、塩、水和物など何れであってもよい。

【0045】

前記式 (1) で表される化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩は、非経口的または経口的に投与することができる。すなわち溶液、乳剤、懸濁液等の液剤にしたものを注射剤として投与することができ、必要に応じて緩衝剤、溶解補

助剤、等張剤等を添加することもできる。また、坐剤の型で直腸投与することもできる。更に通常用いられる投与形態、例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む）、散剤、顆粒剤、カプセル剤（ソフトカプセルを含む）、シロップ剤、懸濁液等の型で経口的に投与することができる。このような投与剤型は通常の担体、賦形剤、結合剤、滑沢剤、崩壊剤、安定剤などと有効成分を配合することにより、一般的方法に従って製造することができる。また、必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤などの添加物を用いることもできる。

## 【0046】

投与量、投与回数は症状、年齢、体重、投与形態等によって異なるが、注射剤として投与する場合には、通常は成人に対し0.1～100mgを1回または数回（例えば2～4回）に分けて投与することができる。経口投与する場合は、1日0.1～1000mg（好ましくは1～400mg）を1日1回または数回（例えば2～4回）に分けて投与することができる。

## 【0047】

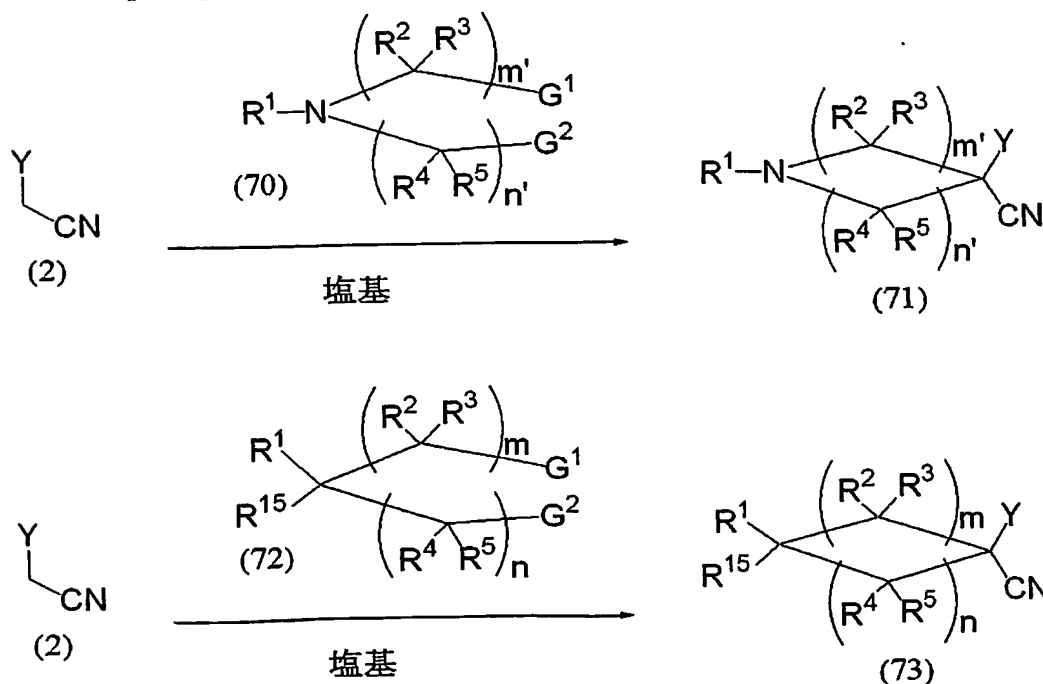
本発明化合物は例えば以下の方法で合成できる。なお、以下の各反応に於いて原料化合物が置換基としてアミノ基などの反応性基を有する場合は、以下に具体的に保護基の使用を明示した場合以外でも、これらを必要に応じて保護し、反応終了後または一連の反応を行った後に脱保護することにより好適に反応を実施できる。保護および脱保護の方法としては、文献（例えばPROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, 3rd ed., JOHN WILEY & SONS, INC.: New York (1999)）に記載されている方法で行うことができる。

## 【0048】

(A) 本発明化合物のうち、 $p$ が0であり、 $Z$ がシアノ基であり、かつ $X$ が式： $C-R^{15}$ で表される化合物、および $p$ が0であり、 $Z$ がシアノ基であり、かつ $X$ が窒素原子であり、 $m$ および $n$ のいずれも0ではない化合物は、例えば次のようにして合成できる。

## 【0049】

## 【化3】



(式中、 $m'$  および  $n'$  はそれぞれ1～4の整数を表し、 $3 \leq m' + n' \leq 8$ である。 $G^1$  および  $G^2$  は、それぞれ独立してヨウ素原子、臭素原子、塩素原子、パラトルエンスルホン基等の脱離基を表す。 $Y$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、および  $R^{15}$  は前記と同じ意味を表す。)

式(70)または(72)で表される化合物を式(2)で表される化合物に対し1～3



モル当量用い、溶媒中、 $-30^{\circ}\text{C}$ ～ $-10^{\circ}\text{C}$ にて2～5モル当量の水素化ナトリウム等の塩基存在下、反応させることにより、それぞれ式(71)または(73)で表される化合物を得ることができる。

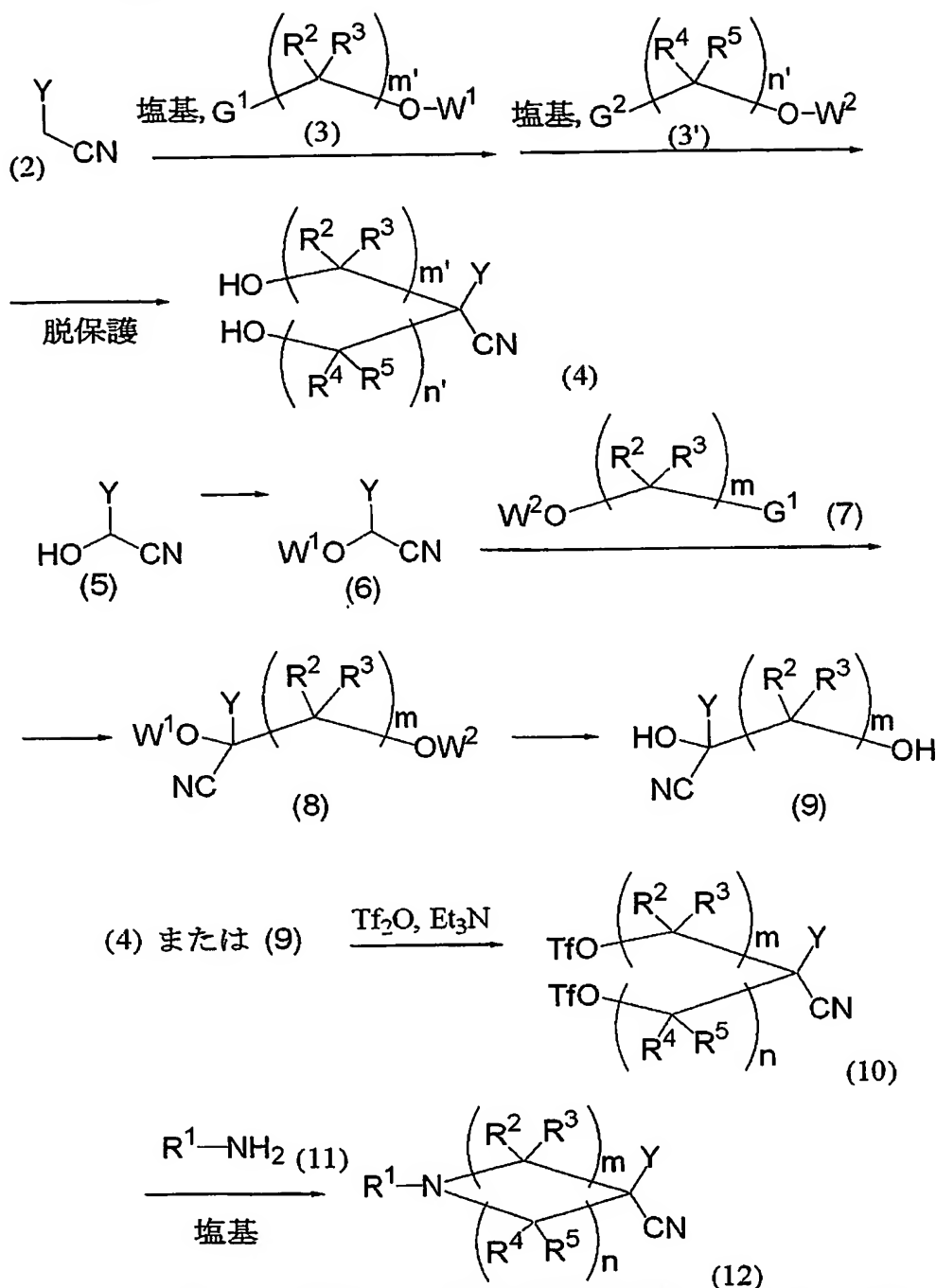
上記反応は通常溶媒中で行い、溶媒としては反応を妨げない限りいかなる溶媒でもよく、例えばエチルエーテル、イソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素溶媒、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル等のエステル溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン等のハロゲン化炭化水素溶媒、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン溶媒、アセトニトリル、イソブチロニトリル等のニトリル溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等が用いられる。

【0050】

(B) 別法として、式(1)で表される化合物のうち、pが0であり、Zがシアノ基であり、Xが窒素原子である式(12)で表される化合物は、例えば以下のようにして合成することができる。

【0051】

## 【化 4】



(式中、 $W^1$  および  $W^2$  は水酸基の保護基を表す。Tf はトリフルオロメタンスルホニル基を表す。 $G^1$ 、 $G^2$ 、 $m'$ 、 $n'$ 、 $Y$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、および  $R^5$  は前記と同じ意味を表す。)

式 (12) で表される化合物を合成するには、まず式 (4) で表される化合物を合成するルートが挙げられる。具体的には例えば、式 (2) で表される化合物と 1～1.5 モル当量の式 (3) で表される化合物を 1～1.5 モル当量以上の水素化ナトリウム等の塩基存在下、室温～溶媒の沸点までの温度にて反応させ、次いで式 (3') で表される化合物を 1～1.5 モル当量以上の水素化ナトリウム等の塩基存在下、室温～溶媒の沸点までの温度にて反応させ、次いで水酸基の保護基を脱保護することにより、式 (4) で表される化合物を得ることができる。

上記反応は通常溶媒中で行い、溶媒としては反応を妨げない限りいかなる溶媒でもよく、例えばエチルエーテル、イソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等の

エーテル溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素溶媒、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル等のエステル溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン等のハロゲン化炭化水素溶媒、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン溶媒、アセトニトリル、イソブチロニトリル等のニトリル溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等が用いられる。

一方、nが0である化合物を合成するには、まず式(9)で表される化合物を合成するルートが挙げられる。具体的には例えば、式(5)で表される化合物の水酸基を保護して式(6)で表される化合物とし、次いで例えば、テトラヒドロフラン(THF)などのエーテル溶媒中、1~1.5モル当量のリチウムジイソプロピルアミド存在下-78℃~室温、または1~1.5モル当量のナトリウムヘキサメチルジシラジド存在下0℃~加熱還流下などの塩基性条件下で1~1.5モル当量の式(7)で表される化合物と反応させた後、脱保護させればよい。

水酸基の保護基としては反応を妨げない限り、何れの保護基でも良いが、tert-ブチルジメチルシリル基等のシリル基が適している。

脱保護は例えばPROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, 3rd ed., JOHN WILEY & SONS, INC.: New York (1999)に記載されている方法で行うことができる。

このようにして得られる式(4)または式(9)で表される化合物を溶媒中、-30℃~-10℃にて2~5モル当量の塩基存在下、2~5モル当量の無水トリフロロメタンスルホン酸を反応させ、式(10)で表される化合物とし、ついで通常単離することなく、1~3モル当量の式(11)で表される化合物および1~3モル当量のトリエチルアミン等の塩基を加えることにより、式(12)で表される化合物を得ることができる。

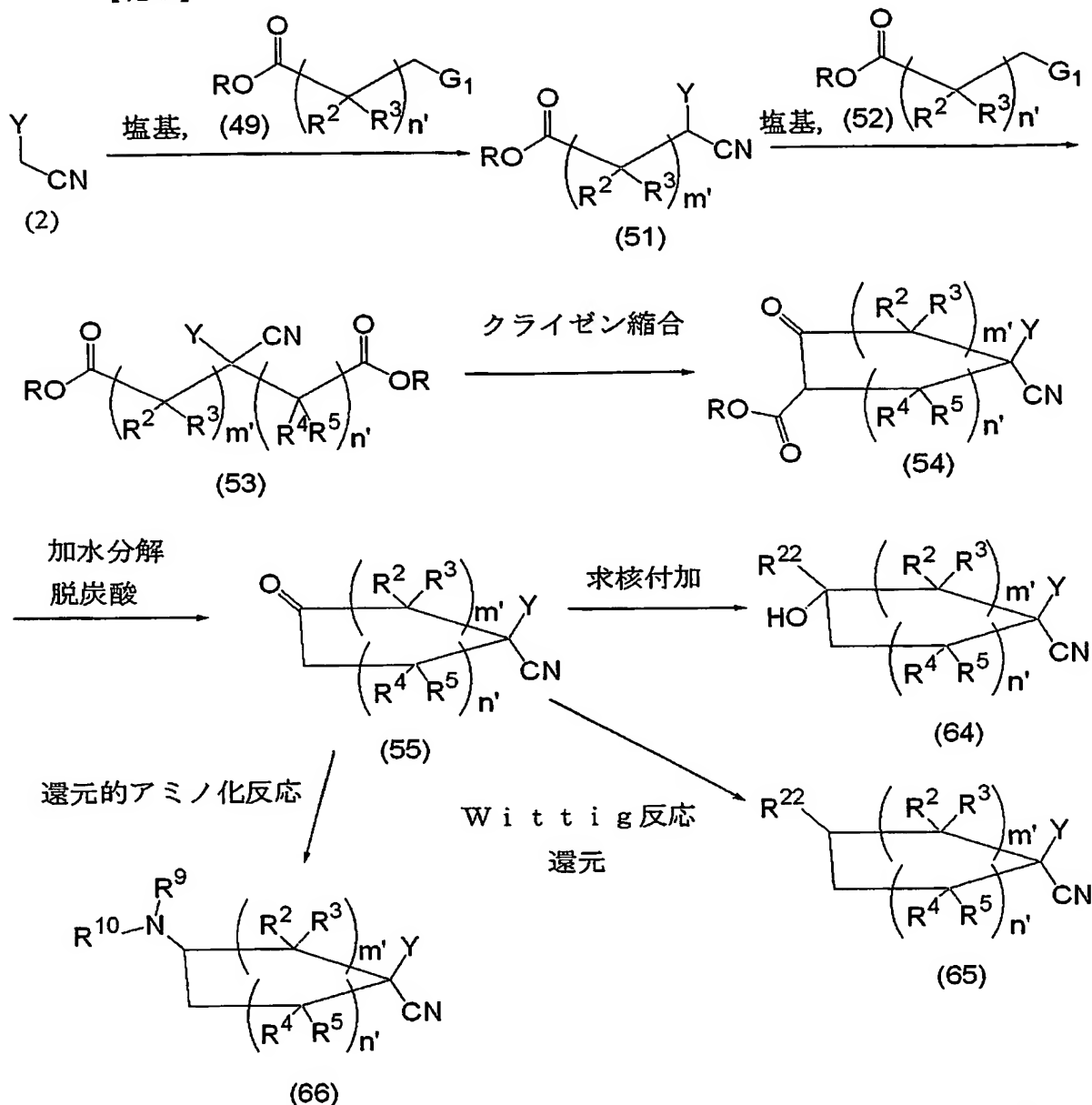
上記反応は通常溶媒中で行い、溶媒としては反応を妨げない限りいかなる溶媒でもよく、例えばエチルエーテル、イソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素溶媒、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル等のエステル溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン等のハロゲン化炭化水素溶媒、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン溶媒、アセトニトリル、イソブチロニトリル等のニトリル溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等が用いられる。

#### 【0052】

(C) また別法として、pが0であり、Zがシアノ基であり、かつXが式： $C-R^{2,2}$ で表される化合物は、例えば以下のようにして合成することができる。ここで、 $R^{2,2}$ は水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、または置換もしくは無置換の芳香族基を表す。

#### 【0053】

## 【化5】



(式中、Rは低級アルキル基を表す。Y、 $m'$ 、 $n'$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{22}$ 、および $G^1$ は前記と同じ意味を表す。)

式(2)で表される化合物と1～5モル当量の式(49)で表される化合物を1～5モル当量以上の水素化ナトリウム等の塩基存在下、テトラヒドロフラン等のエーテル溶媒中、氷冷～100℃までの温度にて反応させ、式(51)で表される化合物を得ることができる。次いで、上記条件下同様に式(51)で表される化合物と式(52)で表される化合物を反応させることにより式(53)で表される化合物を得ることができる。

次いで式(53)で表される化合物を、通常はエタノール等のアルコール溶媒中で、ナトリウムエトキシド等の塩基存在下、室温～溶媒の沸点までの温度にて反応させることにより式(54)で表される化合物に導くことができる。

次いで式(54)で表される化合物を、通常はエタノール等のアルコール溶媒中で、水酸化ナトリウム等の塩基存在下、室温～溶媒の沸点までの温度にて反応させることにより式(55)で表される化合物に導くことができる。

次いで式(55)で表される化合物を、通常はテトラヒドロフラン等のエーテル溶媒中で、1.0～5.0当量の求核試薬と、0℃～120℃、好ましくは室温～溶媒の沸点までの温度にて反応させことにより式(64)で表される化合物に導くことができる。求核

試薬としては、 $R^{22}MgBr$ 等のグリニャール (Grignard) 試薬等が挙げられる。

また、式(55)で表される化合物を、通常はテトラヒドロフラン等のエーテル溶媒中で、1.0～5.0当量のウィッティッヒ (Wittig) 試薬等の求核試薬と、0℃～120℃、好ましくは室温～溶媒の沸点までの温度にて反応させ、次いで常法に準じて室温下水素添加反応を行うことにより式(65)で表される化合物に導くことができる。

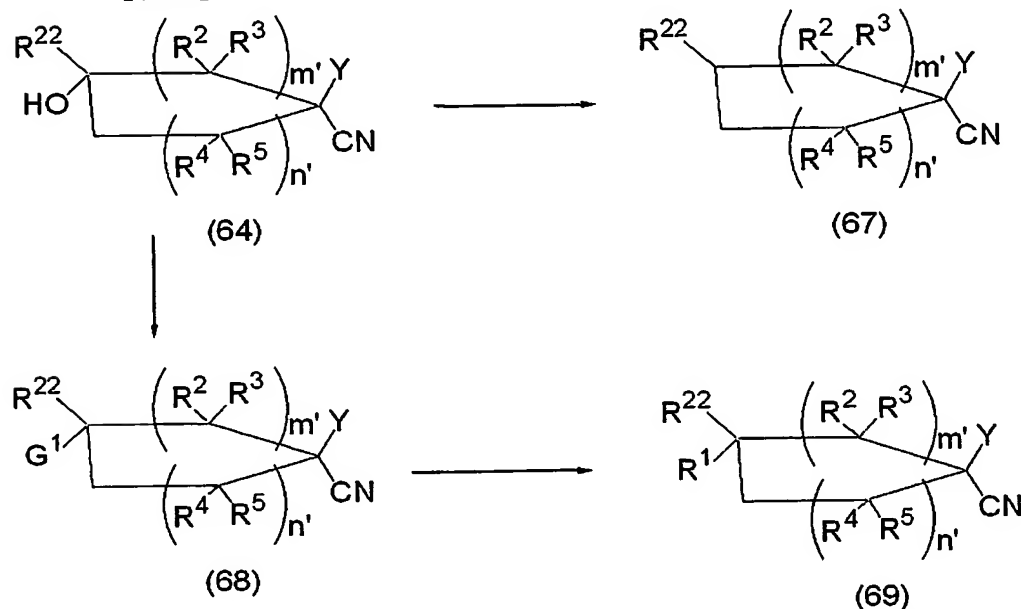
また、式(55)で表される化合物を、通常はジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素溶媒中で、1.0～5.0当量のアセトキシボロハイドライド等の還元剤と1.0～5.0当量の式： $HNR^9R^{10}$  ( $R^9$  および  $R^{10}$  は前記と同じ意味を表す) で表される化合物を、0℃～120℃、好ましくは室温～溶媒の沸点までの温度にて反応させることにより式(66)で表される化合物に導くことができる。

【0054】

こうして得られる式(64)で表される化合物から、さらに次のような化合物を合成できる。

【0055】

【化6】



(式中、 $Y$ 、 $m'$ 、 $n'$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^{22}$ 、および  $G^1$  は前記と同じ意味を表す。)

式(64)で表される化合物を、トリフルオロ酢酸等の溶媒中で0℃～120℃、好ましくは室温～溶媒の沸点までの温度にて1.0～5.0当量のトリエチルシラン等で還元することにより式(67)で表される化合物を合成することができる。

式(64)で表される化合物はまた、通常ハロゲン化や、メタンスルホネートとする方法、例えば2.0～3.0モル当量以上のメタンスルホニルクロライドと2.0～3.0モル当量以上のトリエチルアミン等の塩基存在下、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素溶媒中、室温～溶媒の沸点までの温度にて反応させて脱離基とすることにより、式(68)で表される化合物を得ることができる。

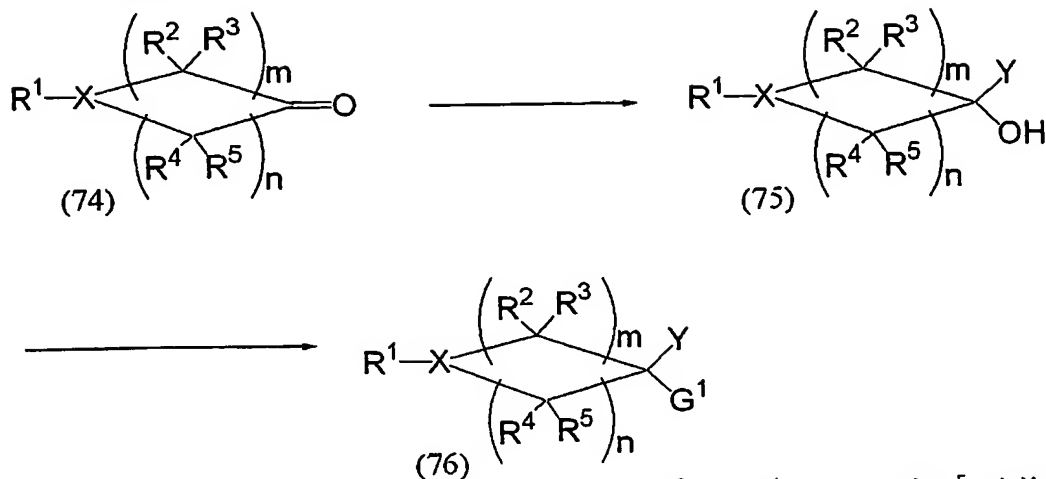
こうして得られる式(68)で表される化合物を、常法により式： $R^1M$  ( $M$ はLiや $MgBr$ 等を表す) で表される化合物と反応させることにより、式(69)で表される化合物を得ることもできる。

【0056】

(D) また式(1)で表される化合物は、次の方法によっても合成することができる。

【0057】

【化 7】



(式中、 $\text{G}^1$ 、 $\text{Y}$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、および $\text{R}^5$ は前記と同じ意味を表す。)

式(74)で表される化合物を、例えば式： $\text{YMgBr}$ で表されるグリニャール試薬等とジエチルエーテルなどのエーテル溶媒中 $0^\circ\text{C}$ ～室温で反応させることにより、式(75)で表される化合物を合成することができる。

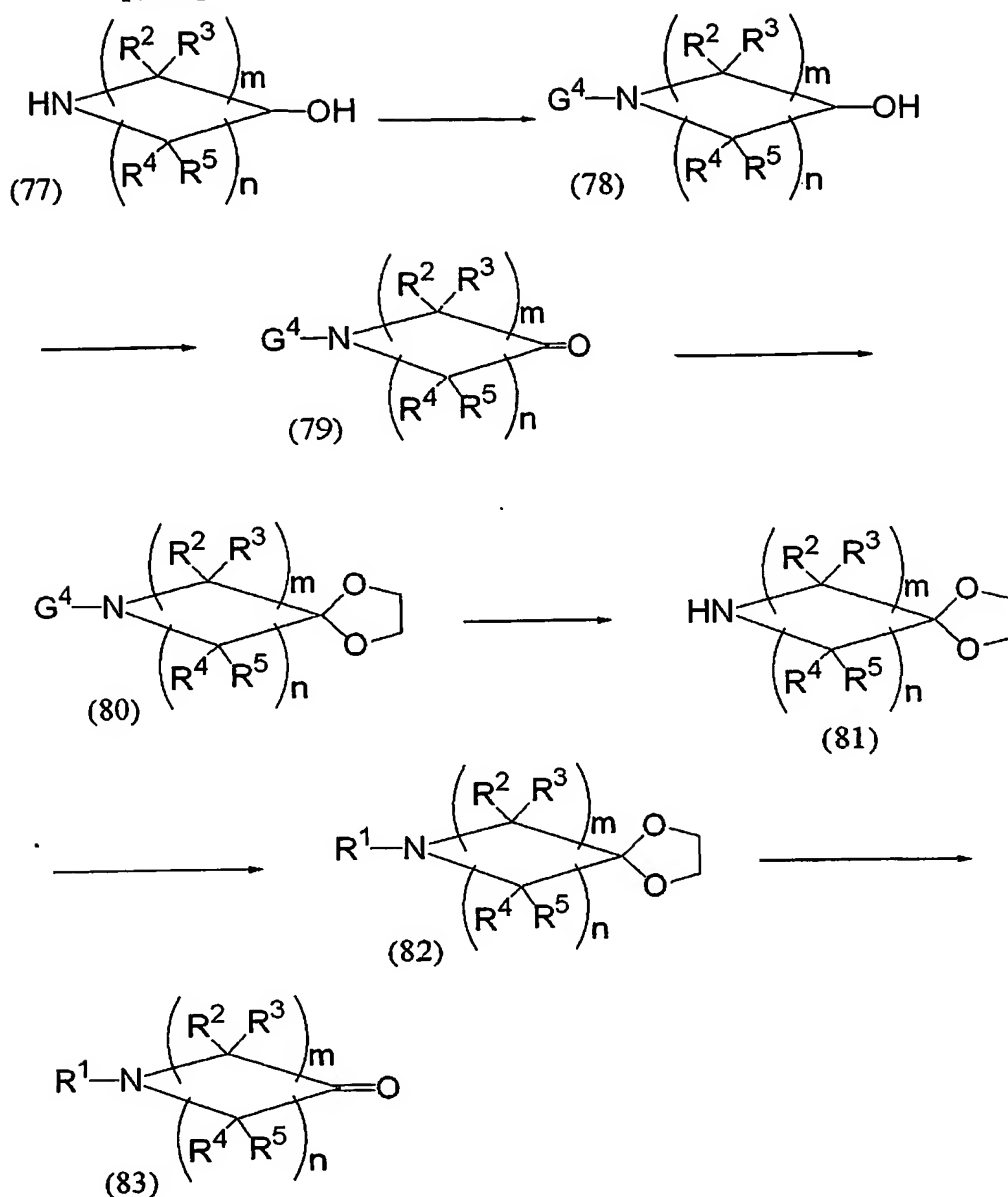
式(75)で表される化合物を、上記(C)中式(64)で表される化合物から式(68)で表される化合物を合成する方法に準じて反応させることにより、式(76)で表される化合物を合成することができる。

このようにして得られる式(76)で表される化合物は、様々な求核試薬と反応させることにより、式(1)で表される化合物の $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_p\text{-Z}$ で表される部分構造を構築することができる。

式(74)で表される化合物は公知化合物であるか、公知化合物から公知の方法により合成できる化合物である。例えば、 $\text{X}$ が窒素原子である化合物は次のようにして合成できる。

【0058】

【化 8】



(式中、 $G^4$  はベンジルオキシカルボニル基を表す。 $m$ 、 $n$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、および  $R^5$  は前記と同じ意味を表す。)

式(77)で表される化合物を、例えばベンジルオキシカルボニルクロリド等とTHFなどのエーテル溶媒中0℃～室温で反応させることにより、式(78)で表される化合物を合成することができる。

式(78)で表される化合物を、例えばピリジン-三酸化硫黄やピリジニウムクロクロメートなどの酸化剤で、ジメチルスルホキシド(DMSO)などの極性溶媒中0℃～室温で酸化することにより、式(79)で表される化合物を合成することができる。

式(79)で表される化合物を、例えばエチレングリコール等と、パラトルエンスルホン酸等の酸の存在下塩化メチレンなどのハロゲン化炭化水素溶媒中室温で1日程度反応させることにより、式(80)で表される化合物を合成することができる。

式(80)で表される化合物を、例えばエタノールなどのアルコール溶媒中パラジウム炭素などの触媒の存在下、室温で水素添加反応させることにより、式(81)で表される化合物を合成することができる。

式(81)で表される化合物を、例えば式： $R^1-G^1$  ( $R^1$  および  $G^1$  は前記と同じ意味を表す) で表される化合物と、塩基存在下パラジウム触媒を用いたカップリング反応

もしくは塩基を用いたカップリング反応により式(26)で表される化合物を合成することができる。

パラジウム触媒を用いたカップリング反応は、ナトリウム tert-ブチラート存在下、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム、またはテトラキス(トリフェニルフォスフィン)パラジウム等の0価パラジウム触媒と2, 2'-ビス(ジフェニルフォスフィノ)-1, 1'-ビナフチル、1, 1'-ビス(ジフェニルフォスフィノ)フェロセン等のリン配位子を用いることにより、行うことができる。

溶媒は反応を妨げない限りいかなる溶媒でも良いが、トルエン等の非極性溶媒を用いることにより、好適に行い得る。

塩基を用いたカップリング反応は、水素化ナトリウムまたはトリエチルアミン等の塩基を用い、常法により行うことができる。

溶媒は反応を妨げない限りいかなる溶媒でも良いが、ジメチルスルホキシド等の極性溶媒を用いることにより、好適に行い得る。

式(82)で表される化合物を、例えばパラトルエンスルホン酸等の酸の存在下含水THFなどの含水エーテル溶媒中室温で反応させることにより、式(83)で表される化合物を合成することができる。

#### 【0059】

上記製法(A)で使用する式(70)または(72)で表される化合物は、公知化合物であるか、または公知化合物から公知の方法により合成することができる。例えば次の(D)または(E)の方法により合成することができる。

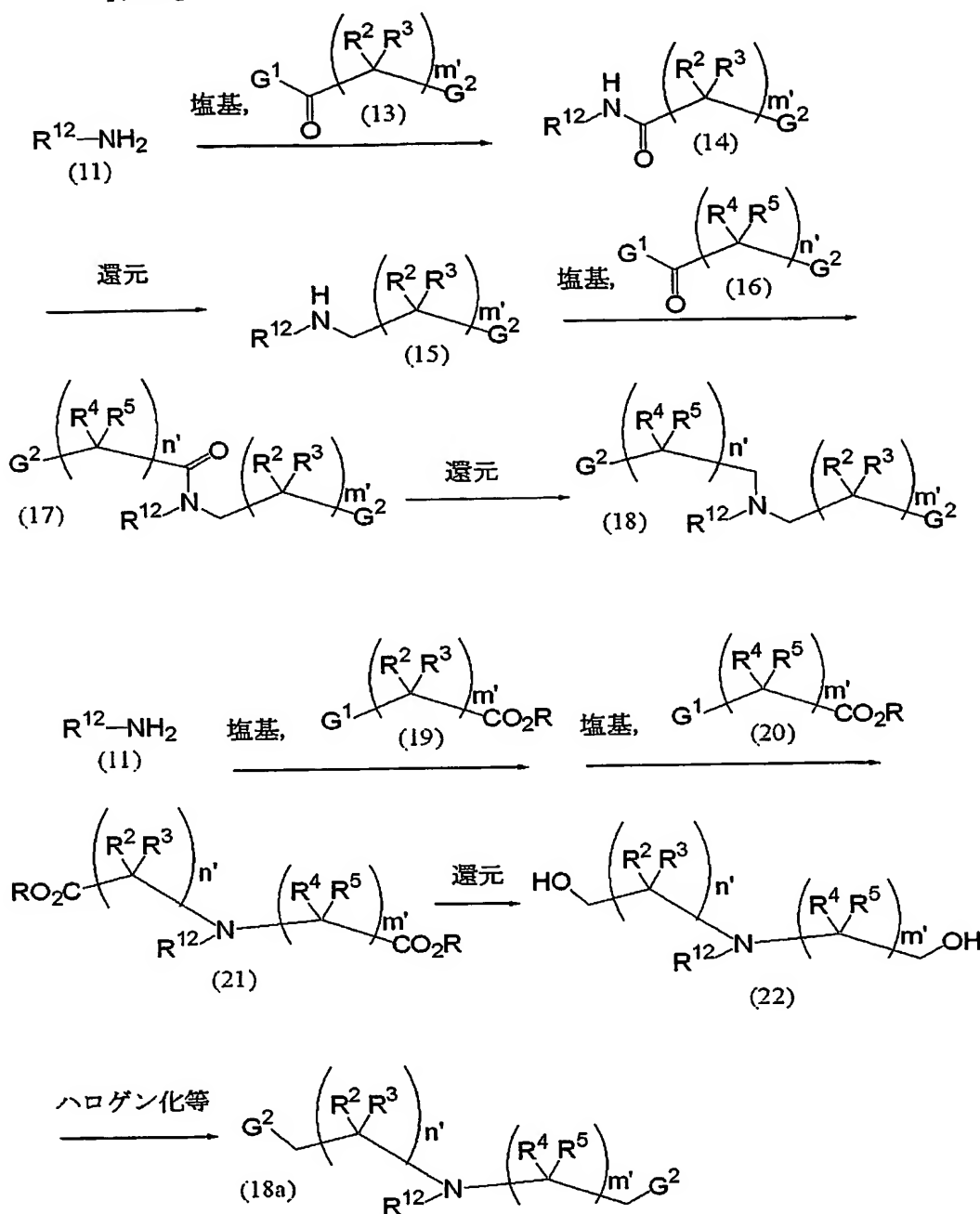
#### 【0060】

(E)式(70)で表される化合物を合成する方法としては、例えば以下のものが挙げられる。

#### 【0061】



## 【化9】



(式中、Rは低級アルキル基を表す。R<sup>12</sup>は置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、または置換もしくは無置換の芳香族基を表す。Y、G<sup>1</sup>、G<sup>2</sup>、m'、n'、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、およびR<sup>5</sup>は前記と同じ意味を表す。)

式(11)で表される化合物と1~1.5モル当量の式(13)で表される化合物を1~1.5モル当量以上のトリエチルアミン等の塩基存在下、室温~溶媒の沸点までの温度にて反応させることにより式(14)で表される化合物を得ることができる。次いで式(14)で表される化合物を1~1.5モル当量以上のBH<sub>3</sub>・THF溶液等の還元剤存在下、室温~溶媒の沸点までの温度にて反応させることにより、式(15)で表される化合物を得ることができる。次いで式(15)で表される化合物と1~1.5モル当量の式(16)で表される化合物を1~1.5モル当量以上のトリエチルアミン等の塩基存在下、室温~溶媒の沸点までの温度にて反応させることにより、式(17)で表される化合物を得ることができる。次いで式(17)で表される化合物を1~1.5モル当量以上のBH

3. THF 溶液等の還元剤存在下、室温～溶媒の沸点までの温度にて反応させることにより、式 (18) で表される化合物を得ることができる。

上記反応は通常溶媒中で行い、溶媒としては反応を妨げない限りいかなる溶媒でもよく、例えばエチルエーテル、イソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素溶媒、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル等のエステル溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン等のハロゲン化炭化水素溶媒、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン溶媒、アセトニトリル、イソブチロニトリル等のニトリル溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等が用いられる。

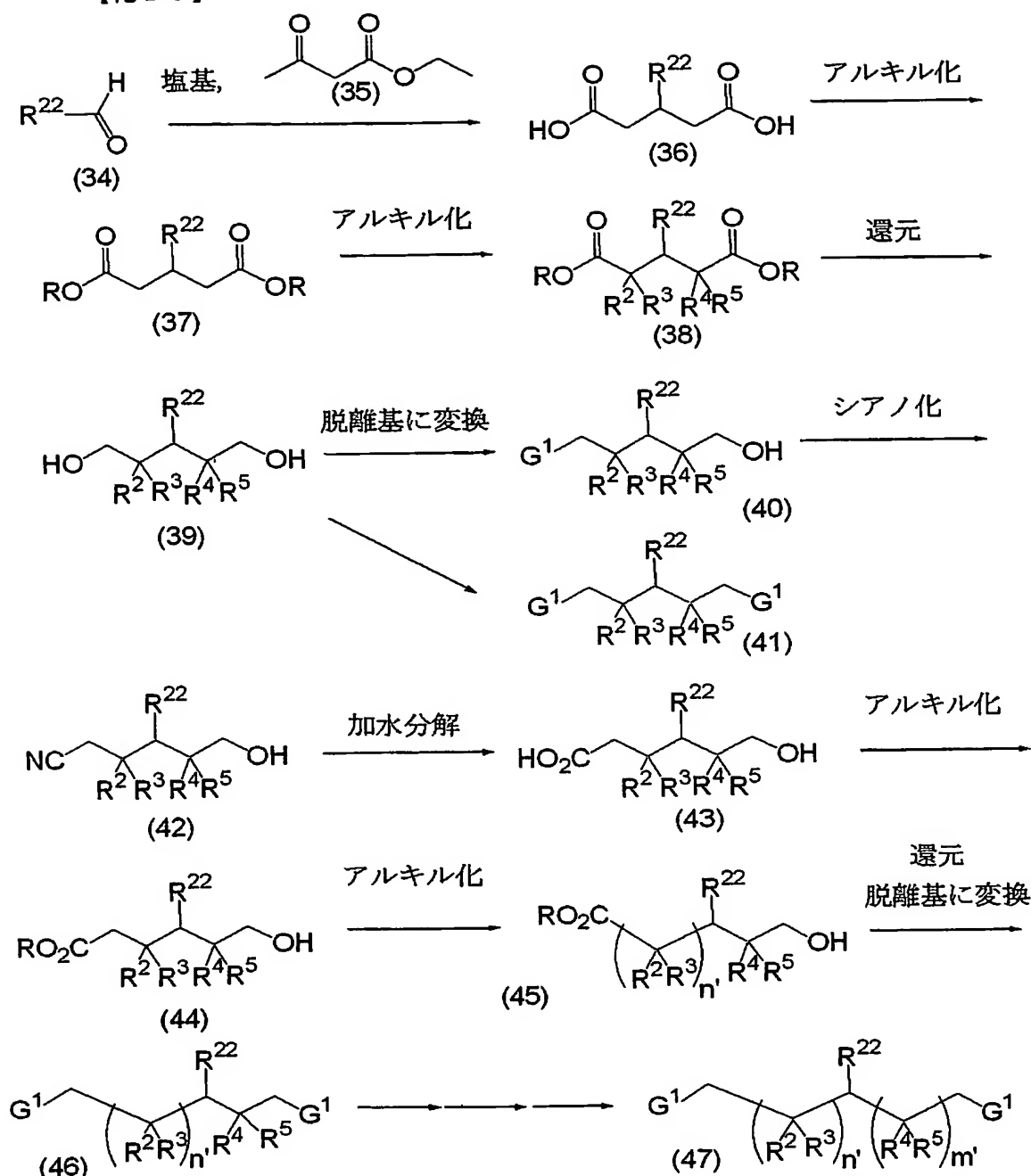
また、式 (11) で表される化合物と 1～1.5 モル当量の式 (19) で表される化合物を 1～1.5 モル当量以上の炭酸ナトリウム等の塩基存在下、無溶媒にて 100～150℃にて反応させ、次いで 1～1.5 モル当量以上の炭酸ナトリウム等の塩基存在下、無溶媒にて 100～150℃にて式 (20) で表される化合物と反応させることにより、式 (21) で表される化合物を得ることができる。次いで式 (21) で表される化合物を 1～4.0 モル当量以上の水素化リチウムアルミニウム等の還元剤存在下、室温～溶媒の沸点までの温度にて反応させることにより、式 (22) で表される化合物を得ることができる。次いで式 (22) で表される化合物を通常ハロゲン化や、メタンスルホネートとする方法、例えば 2.0～3.0 モル当量以上のメタンスルホニルクロライドと 2.0～3.0 モル当量以上のトリエチルアミン等の塩基存在下、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素溶媒中、室温～溶媒の沸点までの温度にて反応させて脱離基とすることにより、式 (18a) で表される化合物を得ることができる。

【0062】

(F) 式 (72) で表される化合物を合成する方法としては、例えば以下のものが挙げられる。

【0063】

## 【化10】



(式中、Rは低級アルキル基を表す。m'、n'、Y、G<sup>1</sup>、R<sup>22</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、およびR<sup>5</sup>は前記と同じ意味を表す。)

式(34)で表される化合物と2～5モル当量の式(35)で表される化合物を触媒量～1.5モル当量以上のピペリジン等の塩基存在下、通常無溶媒で、室温～100℃までの温度にて反応させ、式(36)で表される化合物を得ることができる。

次いで式(36)で表される化合物を、通常はN,N-ジメチルホルムアミド等の極性溶媒中で、炭酸カリウム等の塩基存在下、2.0～5.0当量のハロゲン化アルキルと、0℃～120℃、好ましくは室温～溶媒の沸点までの温度にて反応させることにより式(37)で表される化合物に導くことができる。

次いで式(37)で表される化合物を、通常はN,N-ジメチルホルムアミド等の極性溶媒中で、水素化ナトリウム等の塩基存在下1.0～1.2当量の式：R<sup>2</sup>-G<sup>1</sup>で表される化合物と、0℃～120℃、好ましくは室温～溶媒の沸点までの温度にて反応させ、続いて適宜R<sup>3</sup>-G<sup>1</sup>、R<sup>4</sup>-G<sup>1</sup>、およびR<sup>5</sup>-G<sup>1</sup>で表される化合物を同様の条件で

反応させることにより、式(38)で表される化合物に導くことができる。式： $R^2-G^1$ 、 $R^3-G^1$ 、 $R^4-G^1$ 、および $R^5-G^1$ で表される化合物としては、例えばハロゲン化アルキルが挙げられる。

次に式(38)で表される化合物を、常法に従い水素化リチウムアルミニウム等で還元することにより式(39)で表される化合物に導くことができる。

次に式(39)で表される化合物の水酸基を常法により脱離基に変換、例えば0.5～3.0モル当量以上のパラトルエンスルホンクロライド等のスルホンクロライドと0.5～3.0モル当量以上のピリジン中、室温～溶媒の沸点までの温度にて反応することにより、式(40)および式(41)で表される化合物を得ることができる。

次に式(40)で表される化合物を1.0～3.0モル当量以上のシアン化カリウム等のシアノ化塩とジメチルスルホキシド等の極性溶媒中、室温～150度までの温度にて反応することにより式(42)で表される化合物に導くことができる。

次に式(42)で表される化合物を常法により加水分解反応することにより式(43)で表される化合物に導くことができる。

次いで式(43)で表される化合物を、通常はN,N-ジメチルホルムアミド等の極性溶媒中で、炭酸カリウム等の塩基存在下、1.0～1.2当量の式： $R^2-G^1$ で表される化合物と、0℃～120℃、好ましくは室温～溶媒の沸点までの温度にて反応させ、続いて1.0～1.2当量の式： $R^3-G^1$ で表される化合物を同様の条件で反応させることにより、式(44)で表される化合物に導くことができる。式： $R^2-G^1$ および $R^3-G^1$ で表される化合物としては、例えばハロゲン化アルキルが挙げられる。

次いで式(44)で表される化合物を、通常はN,N-ジメチルホルムアミド等の極性溶媒中で、水素化ナトリウム等の塩基存在下1.0～5.0当量のハロゲン化アルキルと、0℃～120℃、好ましくは室温～溶媒の沸点までの温度にて反応させることにより式(45)で表される化合物に導くことができる。

適宜、(38)から(45)までの反応を繰り返すことにより式(45)で表される化合物から式(46)で表される化合物、さらには式(47)で表される化合物に導くことができる。

#### 【0064】

上記方法により得られる化合物の部分構造を変換することにより、式(1)で表される様々な部分構造を有する化合物を合成することができる。

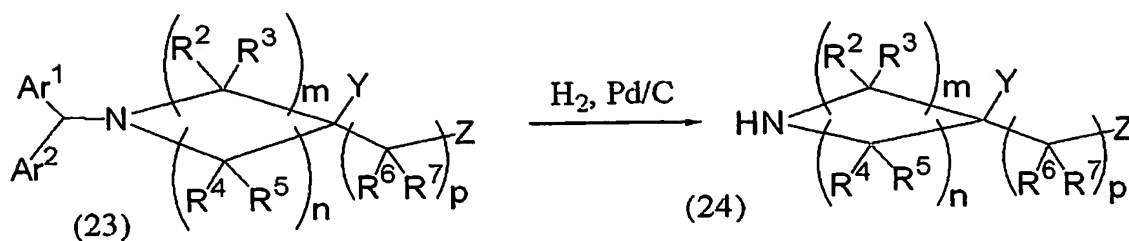
#### 【0065】

##### (G) $R^1$ の変換

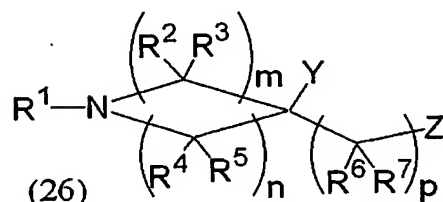
Xが窒素原子であり、 $R^1$ が式： $-CHAr^1Ar^2$ で表される基である式(23)で表される化合物は、例えば以下の方法により種々の $R^1$ を有する化合物に変換することができる。式(23)で表される化合物としては、例えば上記方法(A)または(B)で合成できる、pが0かつZがシアノ基である化合物が挙げられる。

#### 【0066】

## 【化 11】



カップリング反応



(式中、m、n、p、Z、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、およびYは前記と同じ意味を表す。G<sup>3</sup>はヨウ素原子、臭素原子、塩素原子などの脱離基を表す。Ar<sup>1</sup>は置換もしくは無置換のフェニル基を、Ar<sup>2</sup>は水素原子、または置換もしくは無置換のフェニル基を表し、置換基としては低級アルキル基または低級アルコキシ基等が挙げられる。)

上記合成方法 (A)、(B)、および (D) により得られる化合物、後述する合成方法 (H) および (I) により得られる化合物のうち、Xが窒素原子であり、かつR<sup>1</sup>が式：-CHAr<sup>1</sup>Ar<sup>2</sup>で表される基である式 (23) で表される化合物について、常法に従い水素添加反応を行うことにより、式 (24) で表される化合物に導くことができる。

次いで、式 (25) で表される化合物と塩基存在下パラジウム触媒を用いたカップリング反応もしくは塩基を用いたカップリング反応により式 (26) で表される化合物を合成することができる。

パラジウム触媒を用いたカップリング反応は、ナトリウム tert-ブチラート存在下、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム、またはテトラキス (トリフェニルフォスフィン) パラジウム等の0価パラジウム触媒と2, 2'-ビス (ジフェニルフォスフィノ) -1, 1'-ビスナフチル、1, 1'-ビス (ジフェニルフォスフィノ) フェロセン等のリン配位子を用いることにより、行うことができる。

溶媒は反応を妨げない限りいかなる溶媒でも良いが、トルエン等の非極性溶媒を用いることにより、好適に行い得る。

塩基を用いたカップリング反応は、水素化ナトリウムまたはトリエチルアミン等の塩基を用い、常法により行うことができる。

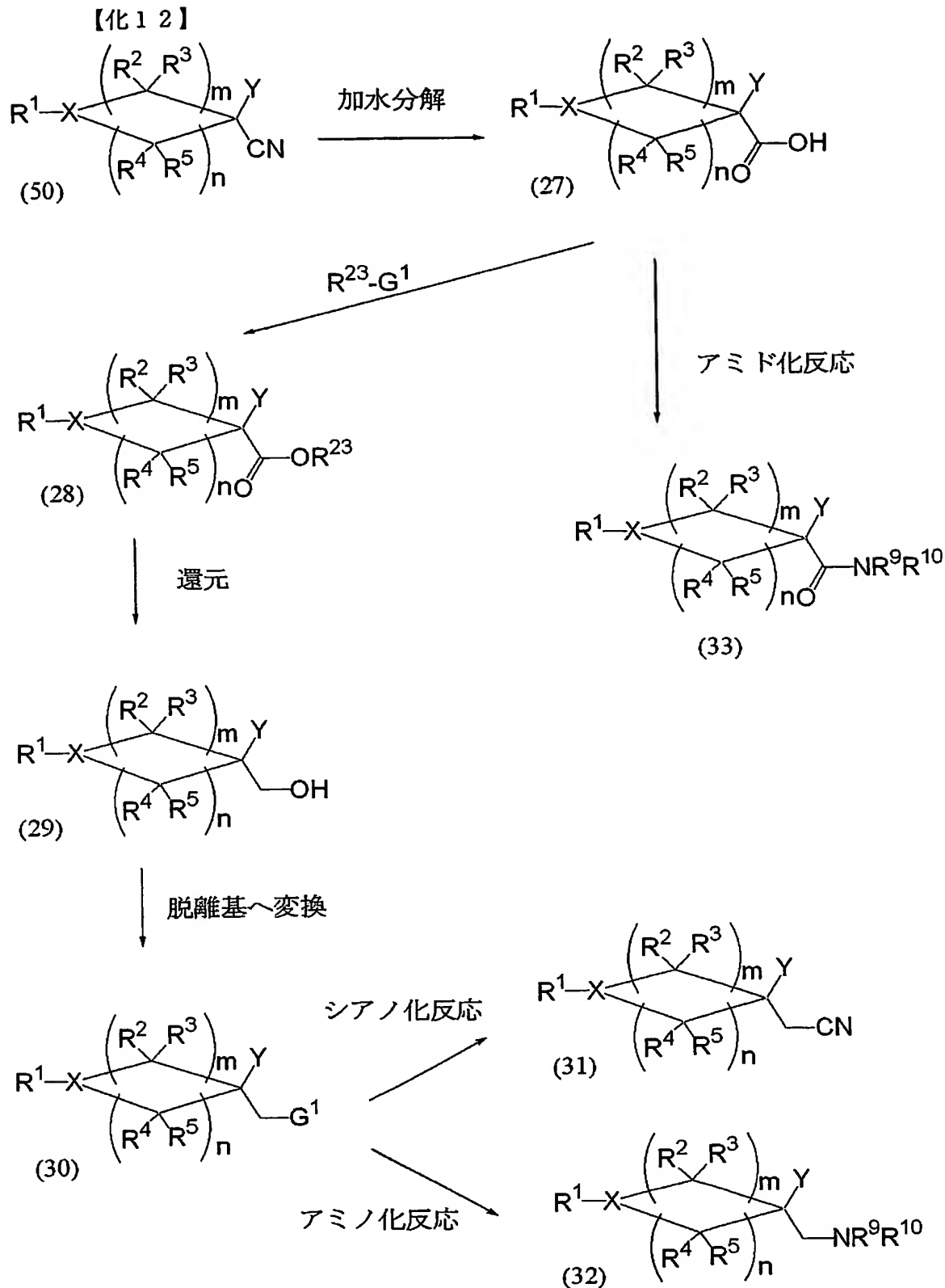
溶媒は反応を妨げない限りいかなる溶媒でも良いが、ジメチルスルホキシド等の極性溶媒を用いることにより、好適に行い得る。

## 【0067】

## (H) Zの変換

上記方法により得られるZがシアノ基である化合物は、例えば以下の方法によりZを種々の基に変換することができる。

## 【0068】



(式中、 $m$ 、 $n$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $Y$ 、および  $G^1$  は前記と同じ意味を表す。 $R^{23}$  は置換もしくは無置換のアルキル基または置換もしくは無置換のアラルキル基を表す)

式 (50) で表される化合物を、48% 臭化水素酸水溶液等を用いて加水分解することにより、式 (27) で表される本発明の化合物に導くことができる。

次に式 (27) で表される化合物を、通常は  $N$ 、 $N$ -ジメチルホルムアミド等の極性溶

媒中で、1～3.0当量の $R^{23}-G^1$  ( $R^{23}$  および  $G^1$  は前記と同じ意味を表す) で表される化合物と、 $0^{\circ}\text{C}\sim 120^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは室温～溶媒の沸点までの温度にて反応させることにより式(28)で表される本発明の化合物に導くことができる。

次に式(28)で表される化合物を、常法に従い水素化リチウムアルミニウム等で還元することにより式(29)で表される本発明の化合物に導くことができる。

なお、 $R^1$  が式： $-C(=O)R^{14}$  で表される基である場合には、例えば式(27)で表される化合物を塩化メチレンなどのハロゲン化炭化水素溶媒中、 $0^{\circ}\text{C}\sim$ 室温で、1～3当量の塩化アセチルと反応させて混合酸無水物とし、その後水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤で常法に従い還元することで、式： $-C(=O)R^{14}$  で表される基のカルボニル基を還元することなく式(29)で表される化合物を合成することができる。

次に式(29)で表される化合物を、例えば2.0～3.0モル当量以上のパラトルエンスルホンクロライド等のアリールスルホンクロライドと2.0～3.0モル当量以上のピリジンを溶媒として使用し、室温～溶媒の沸点までの温度にて反応させることにより、式(30)で表される化合物を得ることができる。

式(30)で表される化合物からは、求核置換反応により様々な化合物を合成することができる。一例としてシアノ化およびアミノ化反応を示す。

シアノ化は、例えば式(30)で表される化合物を1.0～3.0モル当量以上のシアン化カリウム等のシアン化塩とジメチルスルホキシド等の極性溶媒中、室温～ $150^{\circ}\text{C}$ までの温度にて反応させることにより行うことができ、式(31)で表される本発明の化合物を得る。

アミノ化は、例えば(30)で表される化合物を1.0～3.0モル当量以上の式： $\text{HNR}^9\text{R}^{10}$  で表される化合物とN,N-ジメチルホルムアミド等の極性溶媒中もしくは無溶媒中、室温～ $150^{\circ}\text{C}$ までの温度にて反応させることにより行うことができ、式(32)で表される化合物を得る ( $R^9$  および  $R^{10}$  は前記と同じ意味を表す)。

また、式(27)で表される化合物を1.0～3.0モル当量以上の式： $\text{HNR}^9\text{R}^{10}$  で表される化合物および1.0～3.0モル当量以上の縮合剤とN,N-ジメチルホルムアミド等の極性溶媒中、室温～ $150^{\circ}\text{C}$ までの温度にて反応させることにより式(33)で表される化合物に導くことができる。または、式(27)で表される化合物をオキサリルクロライド等のハロゲン化剤を用いて酸ハライドに導いた後、1.0～3.0モル当量以上の式： $\text{NR}^9\text{R}^{10}$  で表される化合物および1.0～3.0モル当量以上のトリエチルアミン等の塩基存在下ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素溶媒中、室温～ $150^{\circ}\text{C}$ までの温度にて反応させることにより式(33)で表される化合物に導くことができる。

縮合剤としては、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1,1'-カルボニルジイミダゾール、シアノリン酸ジエチル(DEPC)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド塩酸塩(WSC)等が用いられる。

上記反応は通常溶媒中で行い、溶媒としては反応を妨げない限りいかなる溶媒でもよく、例えばエチルエーテル、イソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素溶媒、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル等のエステル溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン等のハロゲン化炭化水素溶媒、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン溶媒、アセトニトリル、イソブチロニトリル等のニトリル溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等が用いられる。

式(50)で表される化合物から式(31)で表される化合物への一連の反応を繰り返すことにより、式(1)で表される化合物の部分構造： $-CR^6R^7-$ に該当するメチレン基の数を増やすことができる。

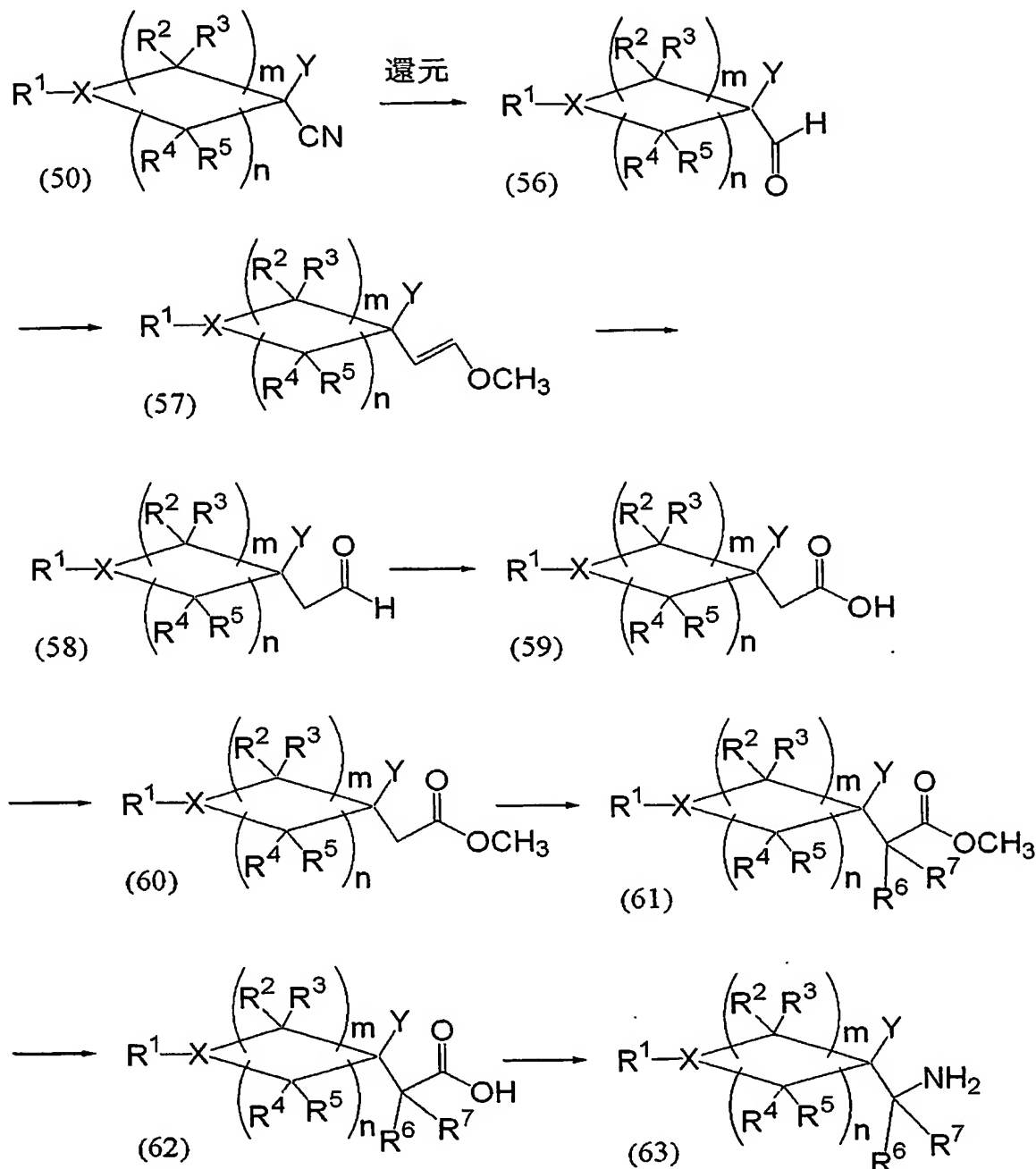
#### 【0069】

(I) 式： $-(CR^6R^7)-$ で表される基の導入およびZの変換

式(50)で表される化合物からは、例えば下記の方法により式(1)で表される化合物の式： $-(CR^6R^7)-$ で表される基を導入し、その数を増加させ、またZを変換することができる。

【0070】

【化13】



(式中、X、m、n、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、およびYは前記と同じ意味を表す。)

式(50)で表される化合物を、例えば塩化メチレンなどのハロゲン化炭化水素溶媒中氷冷～室温下、1～1.5当量のジイソブチルアルミニウムハイドライド(DIBAL)等で還元することにより、式(56)で表される化合物に導くことができる。

次に、例えばテトラヒドロフランなどのエーテル溶媒中-78℃～室温下、1～1.5当量のナトリウムアミド(NaNH<sub>2</sub>)などの強塩基の存在下、1～1.5当量の塩化(メトキシメチル)トリフェニルホスホニウム((methoxymethyl)triphenylphosphonium chloride)などのウィッティグ(Wittig)試薬と反応させることにより、式(57)で表される化合物に導くことができる。

次に、例えば塩化メチレンなどのハロゲン化炭化水素溶媒とトリフルオロ酢酸の1:1混合液中、氷冷～室温下で反応させることにより、式(58)で表される化合物に導くこ



とができる。

次に、例えば塩化メチレンやクロロホルムなどのハロゲン化炭化水素溶媒中室温～40℃下、1～3当量の過マンガン酸カリウム ( $\text{KMnO}_4$ ) などの酸化剤で酸化することにより、式 (59) で表される化合物に導くことができる。

次に、例えばジメチルホルムアミド中室温～加熱還流下、約3当量の炭酸カリウムなどの塩基の存在下で1～1.5当量のヨウ化メチルと反応させる方法などにより、式 (60) で表される化合物に導くことができる。

次に、例えばテトラヒドロフランなどのエーテル溶媒中-78℃～室温下、1～1.5当量のリチウムジイソプロピルアミドなどの強塩基の存在下、1～1.5当量の式： $\text{R}^6 - \text{G}^1$  で表される化合物と反応させ、次いで1～1.5当量のリチウムジイソプロピルアミドなどの強塩基の存在下、1～1.5当量の式： $\text{R}^7 - \text{G}^2$  で表される化合物と反応させることにより、式 (61) で表される化合物に導くことができる ( $\text{G}^1$ 、 $\text{G}^2$ 、 $\text{R}^6$  および  $\text{R}^7$  は前記と同じ意味を表す)。

次に、例えば水-エタノール1:4混合溶媒中室温～加熱還流下、1～3当量の水酸化ナトリウムで加水分解することで、式 (62) で表される化合物に導くことができる。

次に、例えばジメチルホルムアミド中氷冷～60℃下、1～1.5当量のジフェニルホスホリルアジドおよび1～1.5当量のトリエチルアミンと反応させてクルチウス (Curtius) 転移させることで、式 (63) で表される化合物に導くことができる。

#### 【0071】

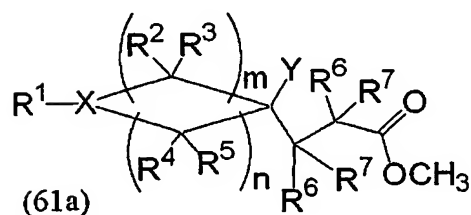
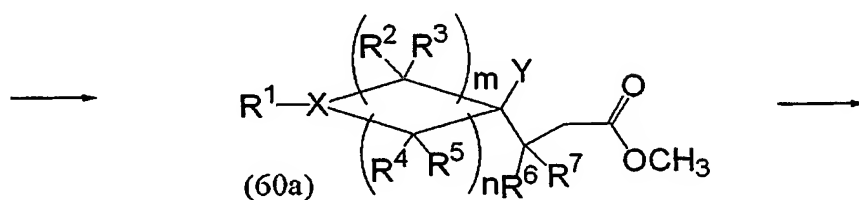
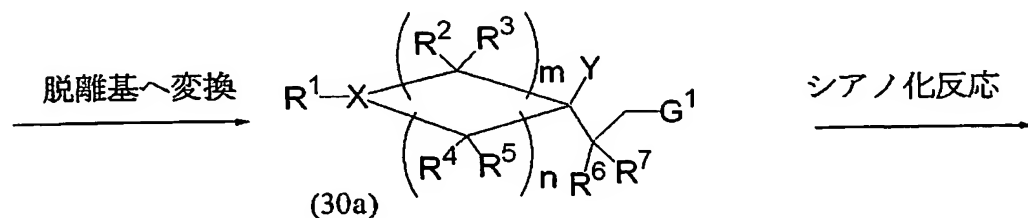
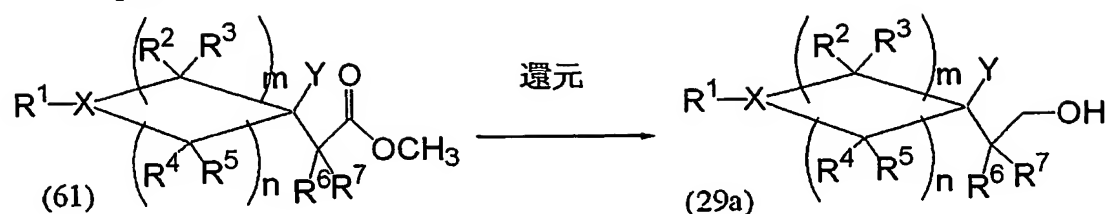
$\text{R}^6$  および  $\text{R}^7$  が一緒になってオキシ基を表す部分構造を導入するには、例えば上記式 (27)、(59)、または (62) で表される化合物のカルボキシル基を、塩化メチレンなどのハロゲン化炭化水素溶媒中0℃～室温で塩化オキザリルと反応させて酸塩化物とし、次にテトラヒドロフラン (THF) などのエーテル溶媒中で式： $\text{ZMgBr}$  ( $\text{Z}$  は前記と同じ意味を表す) 等で表されるグリニヤール試薬と反応させることで合成することができる。

#### 【0072】

式 (61) で表される化合物を、次の反応式に示すように、上記工程 (H) 中の式 (28) で表される化合物から式 (31) で表される化合物へのルートと同様にしてカルボン酸エステルをシアノメチル基として式 (31a) で表される化合物を得ることができる。これを上記工程 (H) 中の式 (50) で表される化合物から式 (27) で表される化合物への変換と同様にして加水分解して式 (27a) で表される化合物とし、さらに上記工程 (I) 中の式 (59) で表される化合物から式 (61) で表される化合物への変換と同様にして式 (61a) で表される化合物を得ることができる。このようにして式 (1) で表される化合物の式： $-(\text{CR}^6 \text{R}^7)-$  で表される基を導入し、その数  $p$  を増加させることができる。

#### 【0073】

## 【化14】



## 【0074】

以上説明した各々の反応の原料は、公知化合物であるか、または公知化合物から当業者に公知の方法によりもしくはそれに準じて合成することができる。

前記製造方法により得られる各化合物は、慣用の分離手段である再結晶法、クロマトグラフィーを用いた精製方法、溶媒抽出法、再沈殿等により単離精製することができる。

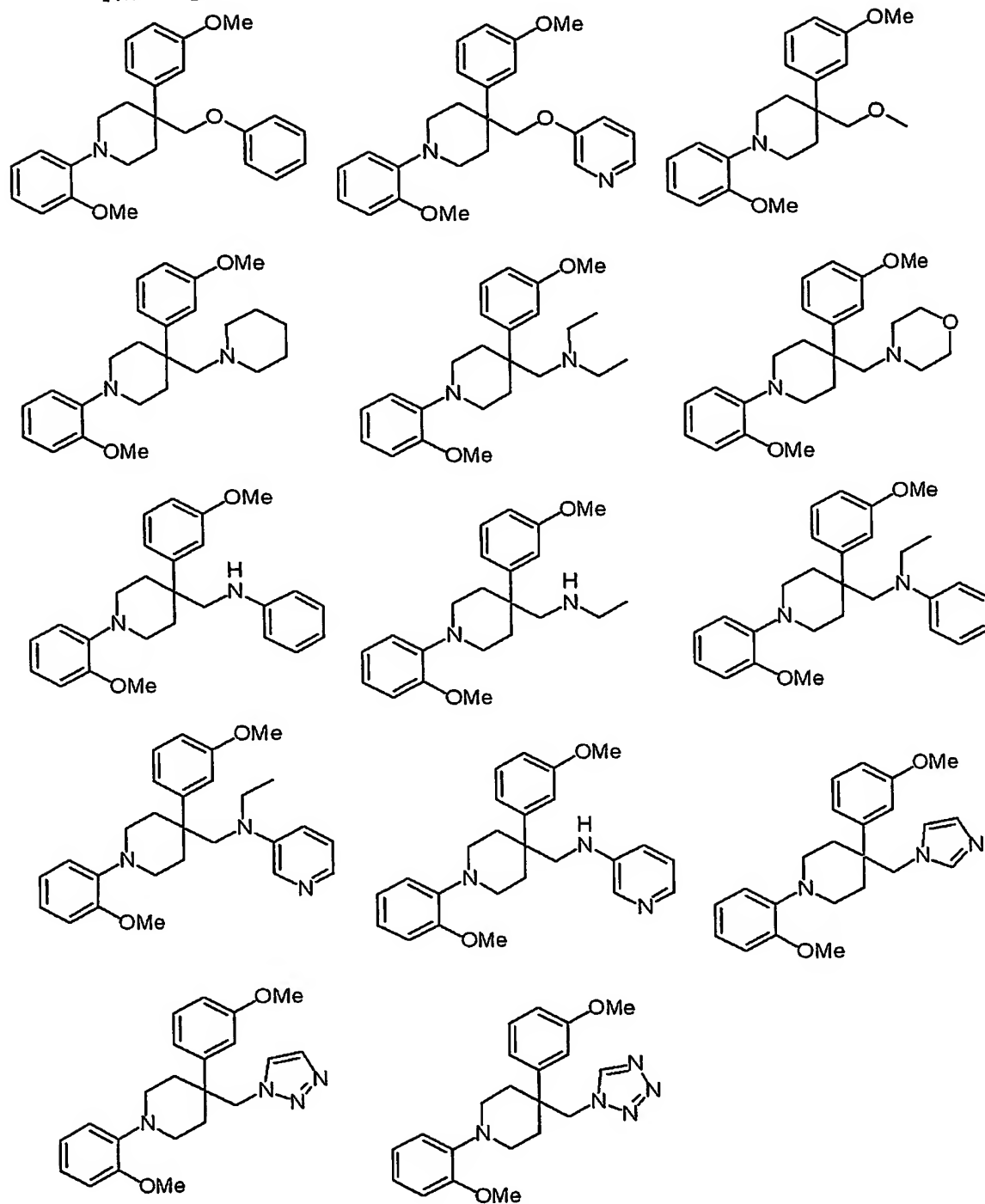
またいずれの製法においても得られる生成物は、反応条件により塩または遊離体の形をとる。これらの生成物は常法により所望の塩または遊離体に変換することができる。

## 【0075】

本発明化合物を以下に例示する。なお、式中、Meはメチル基を表す。

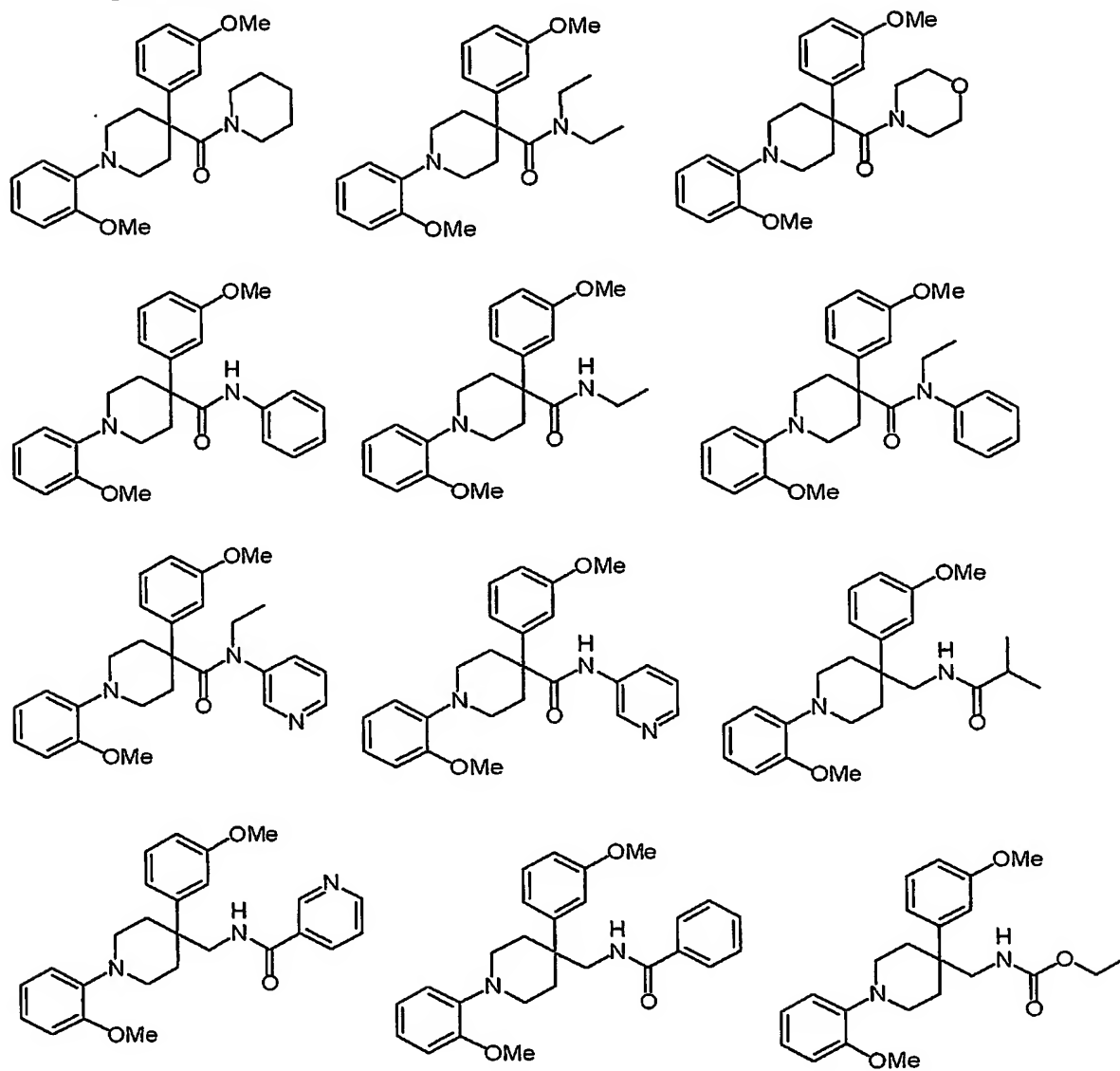
## 【0076】

【化 15】



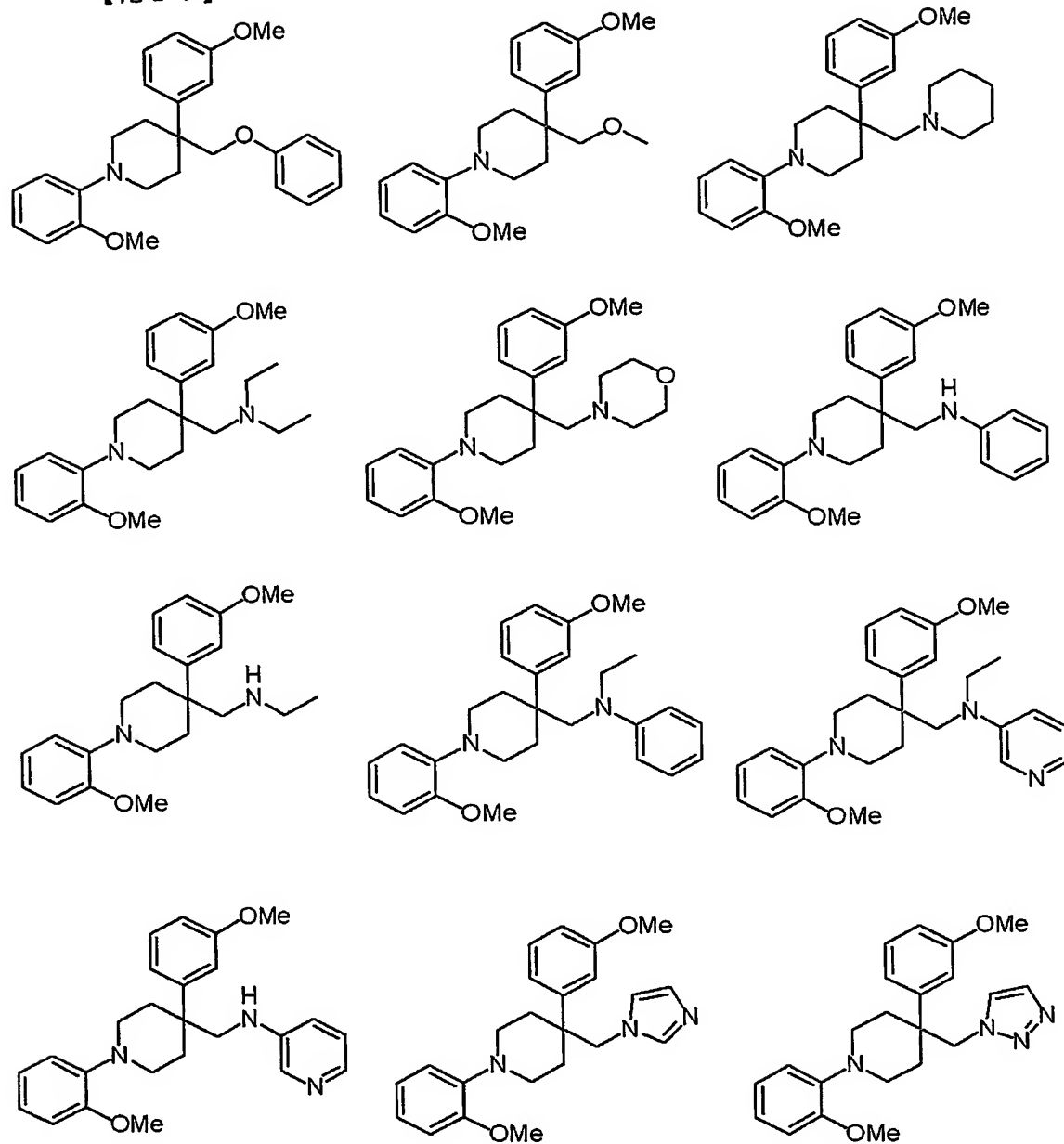
【0077】

【化 16】



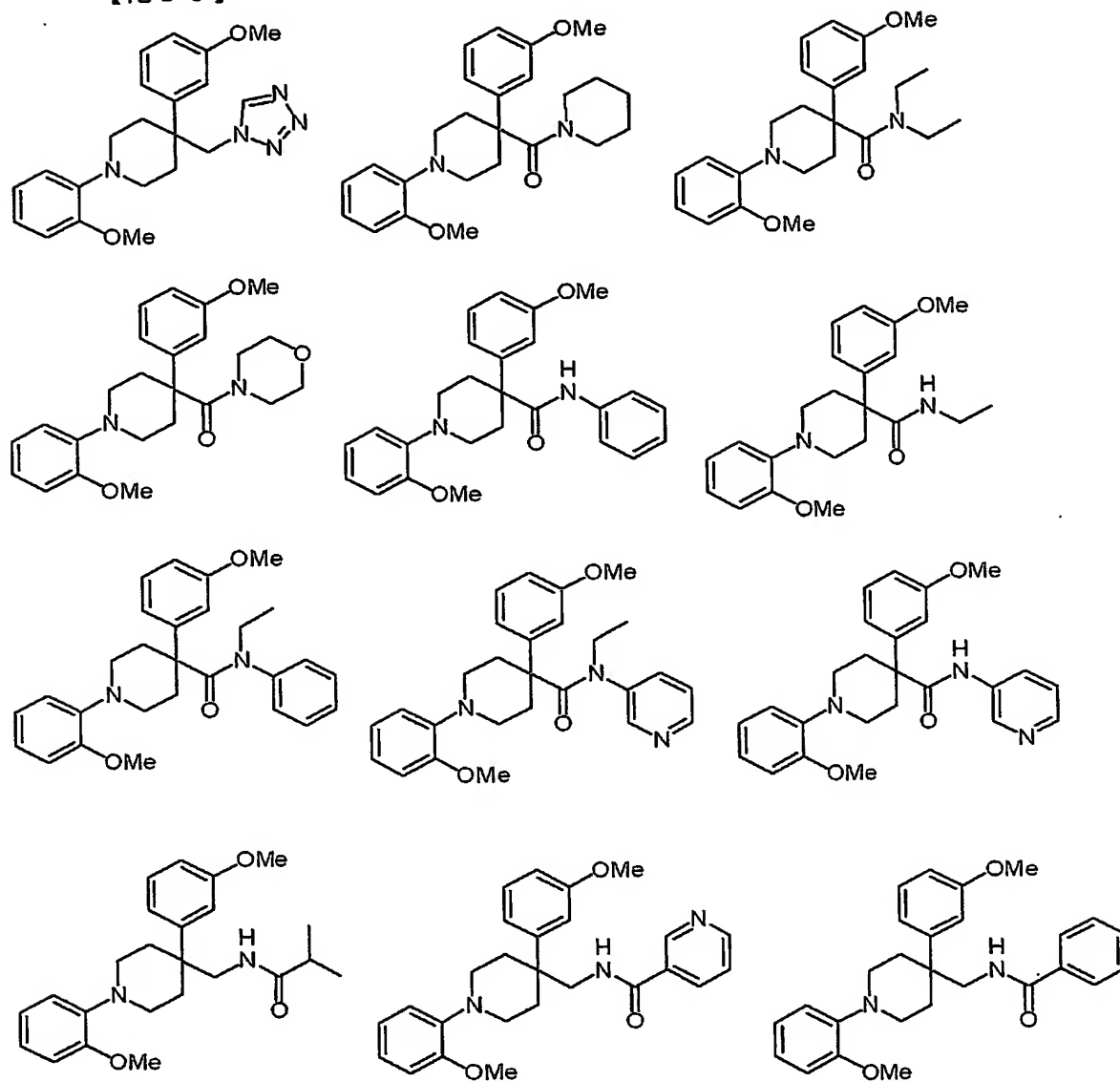
【0078】

【化 17】



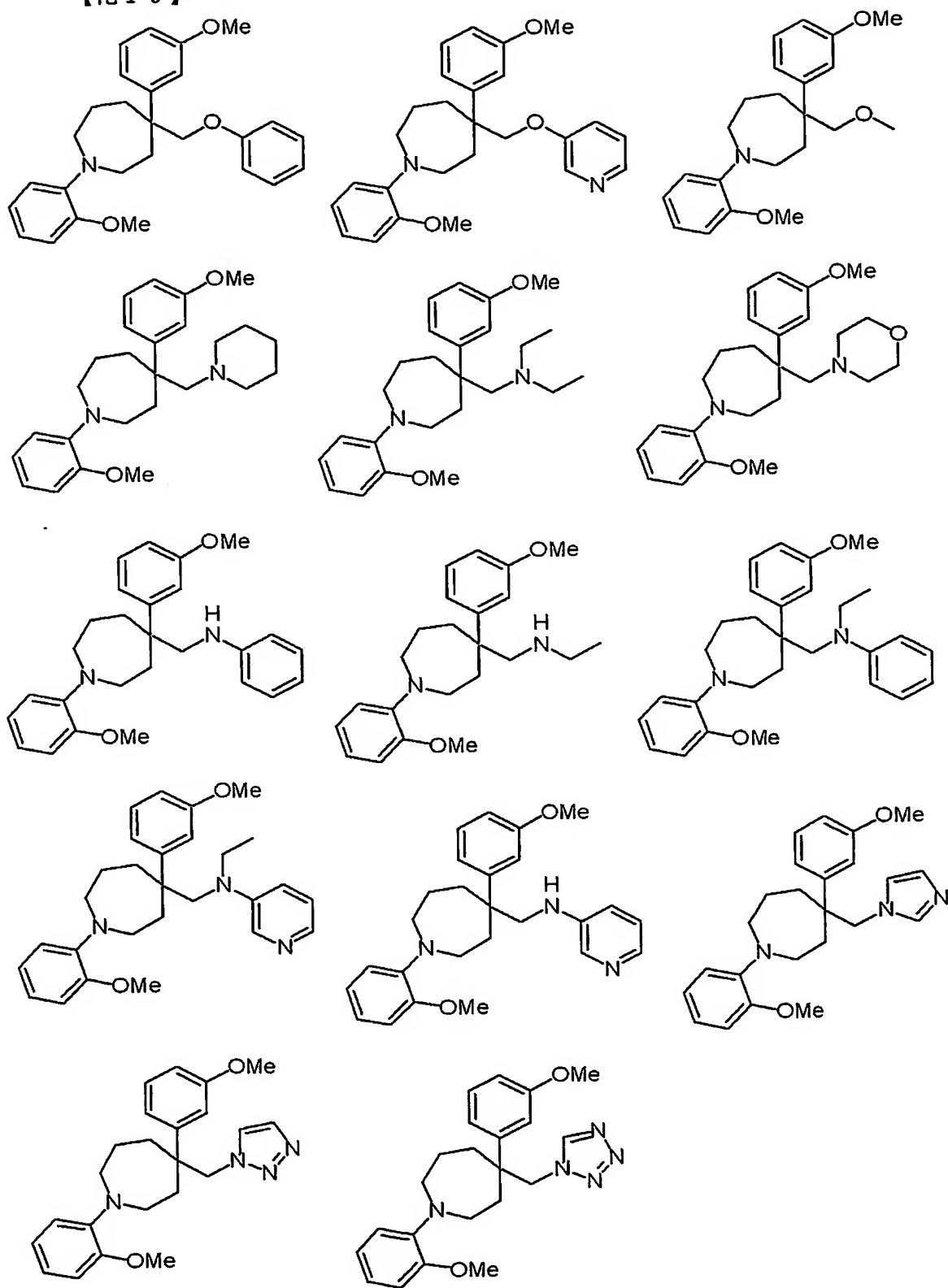
【0079】

【化18】



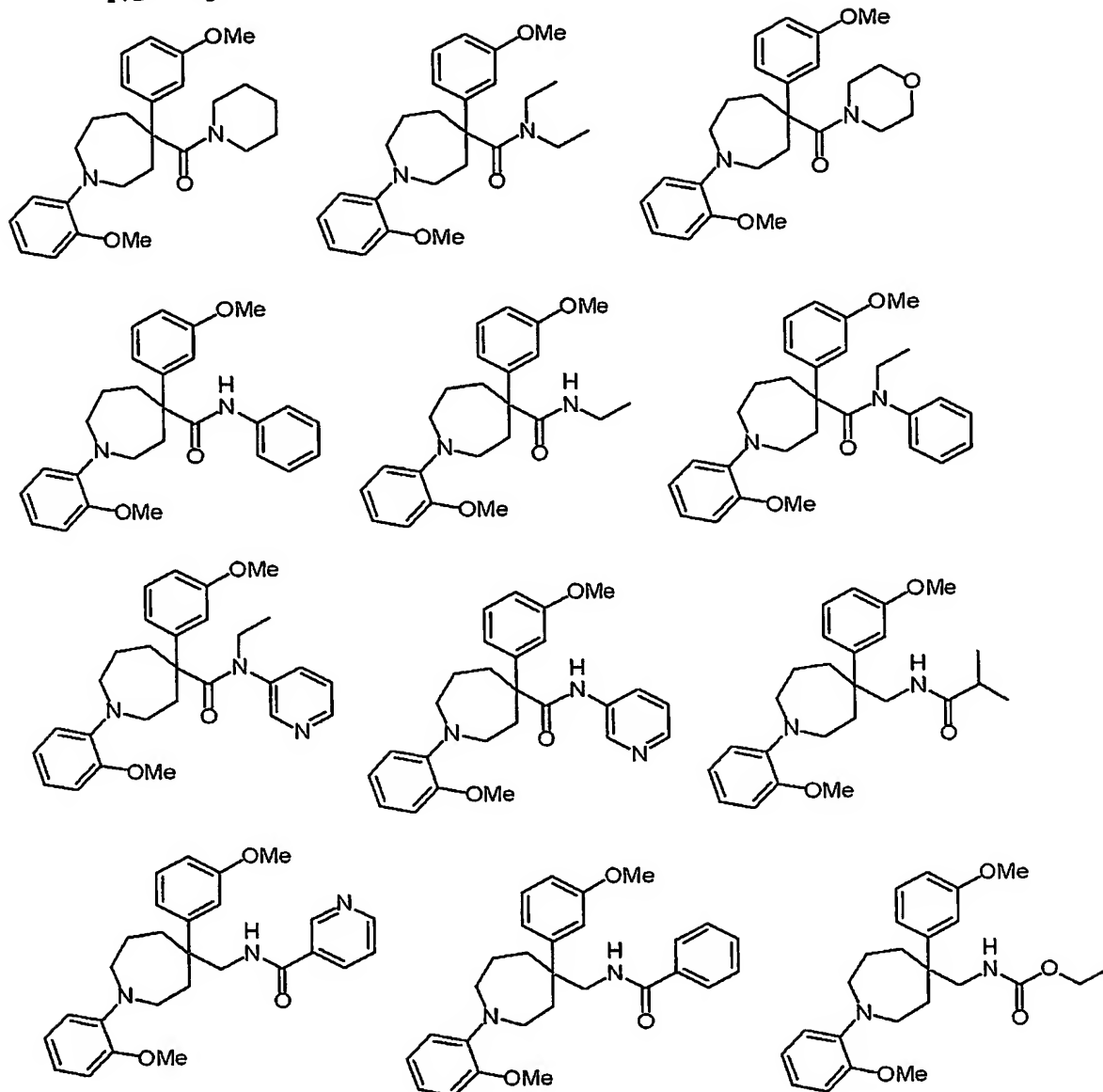
【0080】

## 【化19】



## 【0081】

## 【化20】



## 【実施例1】

## 【0082】

以下に参考例、実施例、および試験例により本発明特許を更に詳細に説明するが本発明を何ら限定するものではない。

なお、以下の実施例、参考例の項に保持時間を記載した高速液体クロマトグラフィー分析の実施条件は以下の通りである。

カラム：オクタデシル基化学結合型シリカ（ODS）、孔径 $5\mu\text{m}$ 、粒径 $12\text{nm}$ 、カラム長 $50\text{mm}$ 、カラム内径 $4.6\text{mm}$ （商品名YMC CombiScreen ODS-A (S- $5\mu\text{m}$ ,  $12\text{nm}$ )  $50\times 4.6\text{mm}$ （株式会社ワイエムシイ）

流速： $3.5\text{ml/min}$

測定波長： $220\text{nm}$

移動層：A液； $0.05\%$ トリフルオロ酢酸水溶液

B液； $0.035\%$ トリフルオロ酢酸アセトニトリル溶液

タイムプログラム：

ステップ	時間 (分)	A液：B液
1	0.0 - 0.5	90 : 10
2	0.5 - 4.2	90 : 10 → 1 : 99



3 4.2 - 4.4 1:99 → 99:1

【0083】

## 参考例 1-1

4-ヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシエチル)-2-(3-メトキシフェニル)ブタンニトリルの合成

水素化ナトリウム (1.79 g, 44.8 mmol) のジメチルスルホキシド (DMSO, 60 ml) 溶液に (3-メトキシフェニル) アセトニトリル (2.50 ml, 17.9 mmol) 及び 2-プロモエチル tert-ブチルジメチルシリルエーテル (9.22 ml, 43.0 mmol) のジエチルエーテル溶液 (20 ml) を室温下加えて一晩撹拌した。水を加えたのちジエチルエーテルにより二回抽出し、有機層を水で三回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。次いで反応混合物をテトラヒドロフラン (THF, 100 ml) に溶解し、ふっ化テトラブチルアンモニウム (TBAF, 12.2 g, 46.5 mmol) を加え室温下一晩撹拌した。水を加えたのち酢酸エチルにより二回抽出し、有機層を水で二回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して表題化合物 2.91 g を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$   $\delta$  (DMSO- $d_6$ ) ; 1.97-2.02 (4H, m), 3.12-3.22 (2H, m), 3.32-3.45 (2H, m), 3.76 (3H, s), 4.59 (2H, t,  $J = 5.13$ ), 6.87-7.03 (3H, m), 7.31-7.36 (1H, m).

## 参考例 1-2

4-ヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシエチル)-2-(2-メトキシフェニル)ブタンニトリルの合成

参考例 1-1 と同様にして表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$   $\delta$  (DMSO- $d_6$ ) ; 1.98-2.18 (2H, m), 2.35-2.44 (2H, m), 3.15-3.24 (2H, m), 3.36-3.43 (2H, m), 3.82 (3H, s), 4.57 (2H, t,  $J = 5.10$ ), 6.95-6.99 (1H, m), 7.07 (1H, d,  $J = 8.07$ ), 7.30-7.38 (2H, m).

## 参考例 1-3

4-ヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシエチル)-2-(4-メトキシフェニル)ブタンニトリルの合成

参考例 1-1 と同様にして表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$   $\delta$  (DMSO- $d_6$ ) ; 2.07-2.15 (4H, m), 3.12-3.19 (2H, m), 3.33-3.42 (2H, m), 3.74 (3H, s), 4.59 (2H, t,  $J = 5.13$ ), 6.96 (2H, d,  $J = 8.79$ ), 7.34 (2H, d,  $J = 8.79$ ).

## 参考例 1-4

4-ヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシエチル)-2-(3-フルオロフェニル)ブタンニトリルの合成

参考例 1-1 と同様にして表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$   $\delta$  (DMSO- $d_6$ ) ; 2.15-2.31 (4H, m), 3.19-3.29 (2H, m), 3.40-3.50 (2H, m), 4.69 (2H, t,  $J = 4.95$ ), 7.20-7.55 (4H, m).

## 参考例 1-5

4-ヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシエチル)-2-(3-トリフルオロメチルフェニル)ブタンニトリルの合成

参考例 1-1 と同様にして表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$   $\delta$  (DMSO- $d_6$ ) ; 2.20-2.25 (4H, m), 3.19-3.20 (2H, m), 3.40-3.50 (2H, m), 4.64 (2H, t,  $J = 4.92$ ), 7.64-7.80 (4H, m).

## 参考例 1-6

4-ヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシエチル)-2-(3-ベンジルオキシフェニル)ブタンニトリルの合成

参考例 1-1 と同様にして表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$   $\delta$  (DMSO- $d_6$ ) ; 2.13-2.18 (4H, m), 3.12-3.22 (2H, m), 3.35-3.45 (2H, m), 4.60 (2H, t,  $J = 5.13$ ), 5.11 (2H, s), 6.98-7.07 (3H, m), 7.32-7.49 (6H, m).

【0084】

## 参考例 2

エチル N- (2-エトキシ-2-オキソエチル) -N- (2-メトキシフェニル) グリシネート

o-アニシジン (75.0 ml, 644 mmol) とエチルプロモアセテート (158 ml, 1.42 mol) 混合液に炭酸ナトリウム (162 g, 1.53 mol) を室温下加えて 130 °C で 4 時間加熱攪拌した。更にエチルプロモアセテート (59.2 ml, 0.531 mol) と炭酸ナトリウム (56.3 g, 0.531 mol) を加えて 130 °C で 3 時間加熱攪拌した。室温まで冷却した後、酢酸エチル (500 ml) を加えて、炭酸ナトリウムを濾別した。減圧下溶媒を留去した後、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して表題化合物 165 g を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$   $\delta$  (DMSO- $d_6$ ): 1.17 (6H, t,  $J = 7.93$ ), 3.67 (3H, s), 6.16 (4H, q,  $J = 7.93$ ), 6.65-6.91 (4H, m).

【0085】

## 参考例 3

2, 2' - [ (2-メトキシフェニル) イミノ] ジエタノール

水素化リチウムアルミニウム (29.6 g, 0.779 mol) のテトラヒドロフラン (THF, 100 ml) 懸濁液に室温下エチル N- (2-エトキシ-2-オキソエトキシ) -N- (2-メトキシフェニル) グリシネート (115g, 0.389 mol) のテトラヒドロフラン (THF, 500 ml) 溶液を 1 時間かけて 15 °C から 20 °C の間でゆっくり加えてそのままの温度で 2 時間攪拌した。氷冷下 14.5N アンモニア水 (76 ml) を 30 分間かけて加え、テトラヒドロフラン (500 ml) 加えた後、更に下 14.5N アンモニア水 (153 ml) を加えて反応を終了させた後、析出する塩をセライトで濾別した。減圧下溶媒を留去し、表題化合物 71.3 g を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$   $\delta$  (DMSO- $d_6$ ): 3.16 (4H, t,  $J = 6.60$ ), 3.40 (4H, t,  $J = 4.77, 6.60$ ), 3.74 (3H, s), 4.40 (2H, t,  $J = 4.77$ ), 6.80-6.98 (4H, m).

【0086】

## 参考例 4

N, N-ビス (2-クロロエチル) -2-メトキシアニリン

2, 2' - [ (2-メトキシフェニル) イミノ] ジエタノール (70.0 g, 331 mmol) とトリエチルアミン (102 ml, 729 mmol) のジクロロメタン ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 100 ml) 溶液にメタンスルホニルクロライド (56.4 ml, 729 mmol) を氷冷下加えた後室温まで昇温し 2 時間攪拌した。その後、5 時間加熱還流した後、減圧下溶媒を留去した。反応物を酢酸エチルにより抽出し、有機層を水で 2 回、飽和重曹水で 1 回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥したのち、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して表題化合物 75.8 g を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$   $\delta$  (DMSO- $d_6$ ): 3.45 (4H, t,  $J = 6.78$ ), 3.57 (4H, t,  $J = 6.78$ ), 3.78 (3H, s), 6.84-7.01 (4H, m).

【0087】

## 参考例 5

ジメチル 3-フェニルペンタンジオエート

3-フェニルグルタル酸 (5.00 g, 24.0 mmol) と炭酸カリウム (16.6 g, 120 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (DMF, 200 ml) 溶液にヨードメタン (3.29 ml, 52.8 mmol) を室温下加えた後 35 °C まで昇温し 4 時間攪拌した。水を加えて反応を終了させた後、酢酸エチルにより抽出し、有機層を水で 2 回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥したのち、減圧下溶媒を留去した。ヘキサンより晶析して表題化合物 4.18 g を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$   $\delta$  (DMSO- $d_6$ ): 2.63 (2H, dd,  $J = 8.43, 15.7$ ), 2.75 (2H, dd,  $J = 8.43, 15.7$ ), 3.41-3.50 (1H, m), 3.50 (6H, s), 7.16-7.30 (5H, m).

【0088】

## 参考例 6

3-フェニルペンタン 1, 5-ジオール

水素化リチウムアルミニウム (1.26 g, 33.9 mol) のテトラヒドロフラン (THF, 100 ml) 懸濁液に室温下ジエチル 3-フェニルペンタンジオエート (2.00 g, 8.47 mol) のテトラヒドロフラン (THF, 10 ml) 溶液をゆっくり加えてそのままの温度で一晩攪拌した。氷冷下10% (W/W) ロッシェル塩水溶液 (48 ml) を加えて反応を終了させた後、析出する塩をセライトで濾別した。減圧下溶媒を留去し、表題化合物1.67 gを無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$   $\delta$  (DMSO- $d_6$ ): 1.58-1.81 (4H, m), 2.72-2.82 (4H, m), 3.11-3.26 (4H, m), 4.32 (2H, t,  $J = 4.95$ ), 7.13-7.28 (5H, m).

【0089】

参考例 7

[3-プロモ-1-(2-クロロエチル) プロピル] ベンゼン

3-フェニルペンタン-1, 5-ジオール (470 mg, 2.61 mmol) とトリエチルアミン (0.836 ml, 6.00 mmol) のジクロロメタン ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 30 ml) 溶液にメタンスルホンクロライド (0.444 ml, .74 mmol) を室温下加えた後そのままの温度で2時間攪拌した。水を加えて反応を終了させた後、酢酸エチルを用いて抽出し、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液で2回、飽和重曹水で1回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥したのち、減圧下留去した。得られた反応混合物をN, N-ジメチルホルムアミド (DMF, 30 ml) に溶解し、臭素化リチウム (907 mg, 10.4 mmol) を室温下加えた後60 °Cまで昇温し3時間加熱攪拌した。水を加えて反応を終了させた後、酢酸エチルを用いて抽出し、有機層を水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥したのち、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して表題化合物630 mgを無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$   $\delta$  (DMSO- $d_6$ ): 2.16 (4H, dt,  $J = 7.14, 7.14$ ), 2.98 (1H, tt,  $J = 7.35, 7.35$ ), 3.13 (2H, dd,  $J = 7.86$ ), 3.37 (2H, dd,  $J = 7.86$ ), 7.22-7.36 (5H, m).

【0090】

参考例 8

N-(3-クロロプロピル)-2-メトキシアニリン

o-アニシジン (3.00 ml, 26.6 mmol) と炭酸カリウム (11.0 g, 79.8 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (DMF, 50 ml) 懸濁液に1-プロモ-3-クロロプロパン (2.37 ml, 23.9 mmol) を室温下加えた後55 °Cまで昇温し5時間攪拌した。水を加えて反応を終了させた後、酢酸エチルにより抽出し、有機層を水で2回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥したのち、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して表題化合物2.00 gを無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$   $\delta$  (DMSO- $d_6$ ): 1.99 (2H, t,  $J = 6.57$ ), 3.17 (2H, t,  $J = 6.57$ ), 3.70 (2H, t,  $J = 6.57$ ), 3.75 (3H, s), 4.91 (1H, t,  $J = 5.85$ ) 6.50-6.56 (2H, m), 6.73-6.80 (2H, m).

【0091】

参考例 9

2-クロロ-N-(3-クロロプロピル)-N-(2-メトキシフェニル) アセトアミド

N-(3-クロロプロピル)-2-メトキシアニリン (1.00 g, 5.00 mmol) とトリエチルアミン (0.906 ml, 6.50 mmol) のジクロロメタン ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 20 ml) 溶液にクロロアセチルクロライド (0.478 ml, 6.00 mmol) を氷冷下加えた後室温まで昇温し一晩攪拌した。水を加えて反応を終了させた後、酢酸エチルを用いて抽出し、有機層を水で2回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥したのち、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して表題化合物1.27 gを無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$   $\delta$  (DMSO- $d_6$ ): 2.01 (2H, m), 3.56 (2H, m), 3.76-3.82 (4H, m), 3.86 (3H, s), 6.99-7.05 (2H, m) 7.18-7.21 (1H, m), 7.36-7.42 (1H, m).

【0092】

参考例 10

N-(2-クロロエチル)-N-(3-クロロプロピル)-2-メトキシアニリン

2-クロロ-N-(3-クロロプロピル)-N-(2-メトキシフェニル) アセトアミド

ド (847 mg, 3.07 mmol) のテトラヒドロフラン (THF, 20 ml) 溶液にボラン-テトラヒドロフランのテトラヒドロフラン溶液 (1.13 M, 4.60 mmol) を氷冷下加えた後室温まで昇温し一晩攪拌した。メタノールを加えて反応を終了させた後、溶媒を減圧下留去した。酢酸エチルを用いて抽出し、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液で2回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥したのち、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して表題化合物 370 mg を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$   $\delta$  (DMSO- $d_6$ ): 1.79 (2H, tt,  $J = 6.78, 6.78$ ), 3.25 (2H, t,  $J = 6.78$ ), 3.34 (2H, t,  $J = 6.78$ ), 3.58 (2H, t,  $J = 6.78$ ), 3.77 (3H, s) 6.82-6.88 (1H, m), 6.94-7.00 (3H, m).

#### 【0093】

##### 参考例 11

N, N-ビス (2-クロロエチル) アニリン

N-フェニルジエチルアミン (10.0 g, 5.52 mmol) のトルエン (200 ml) 溶液に塩化チオニル (9.70 ml, 132 mmol) を室温下加えた後 100 °C まで昇温し 1 時間攪拌した。飽和重曹水を加えて反応を終了させた後、ジエチルエーテルを用いて 2 回抽出し、有機層を水で 2 回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥したのち、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して表題化合物 5.86 g を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$   $\delta$  (DMSO- $d_6$ ): 3.60-3.66 (4H, m), 3.71-3.76 (4H, m), 6.68-6.71 (2H, m), 6.75-6.80 (1H, m), 7.24-7.29 (2H, m).

#### 【0094】

##### 実施例 1-1

1-(4-フルオロフェニル)-4-(3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-カルボニトリルの合成

4-ヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシエチル)-2-(3-メトキシフェニル) ブタンニトリル (70 mg, 0.195 mmol) のアセトニトリル (6 ml) 溶液に無水トリフルオロメタンスルホン酸 (0.11 ml, 0.626 mmol) およびトリエチルアミン (0.080 ml, 0.626 mmol) を -30 ~ -20 °C 下順次加えそのまま 15 分間攪拌した。-30 ~ -20 °C 下 4-フルオロアニリン (0.037 ml, 0.387 mmol) およびトリエチルアニリン (0.066 ml, 0.387 mmol) を加えて室温までゆっくり昇温し 2 時間攪拌した。水を加えて反応を終了した後、エーテルにより抽出し、有機層を水で 2 回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥したのち、減圧下留去した。分取薄層クロマトグラフィー (分取 TLC) により精製し表題化合物 53.5 mg を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$   $\delta$  (DMSO- $d_6$ ): 2.12-2.27 (4H, m), 2.88-2.97 (2H, m), 3.72-3.78 (5H, m), 6.93-6.97 (1H, m), 7.03-7.15 (6H, m), 7.35-7.40 (1H, m).

##### 実施例 1-2

1-ベンズヒドリル-4-(3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-カルボニトリルの合成

実施例 1-1 と同様にして表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$   $\delta$  (DMSO- $d_6$ ): 2.08 (4H, m), 2.18-2.26 (2H, m), 2.88-2.93 (2H, m), 3.78 (3H, s), 4.45 (1H, s), 6.91-6.94 (1H, m), 7.03-7.05 (1H, m), 7.09-7.12 (1H, m), 7.16-7.21 (2H, m), 7.27-7.37 (5H, m), 7.44-7.47 (4H, m).

##### 実施例 1-3

1-(2-メトキシフェニル)-4-(2-メトキシフェニル) ピペリジン-4-カルボニトリルの合成

実施例 1-1 と同様にして表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$   $\delta$  (DMSO- $d_6$ ): 2.02-2.12 (2H, m), 2.42 (2H, d,  $J = 12.3$ ), 2.93 (2H, t,  $J = 11.7$ ), 3.49 (2H, t,  $J = 12.3$ ), 3.77 (3H, s), 3.86 (3H, s), 6.86-7.04 (5H, m), 7.15 (1H, d,  $J = 7.89$ ), 7.36-7.40 (3H, m).

##### 実施例 1-4

1-(2-メトキシフェニル)-4-(3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-カルボ

## ニトリルの合成

実施例 1-1 と同様にして表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$   $\delta$  (DMSO- $d_6$ ): 2.16-2.20 (4H, m), 2.85-2.93 (2H, m), 3.49-3.53 (2H, m), 3.79 (6H, m), 6.87-7.02 (5H, m), 7.08-7.17 (2H, m), 7.35-7.40 (1H, m).

## 実施例 1-5

1-(2-メトキシフェニル)-4-(4-メトキシフェニル) ピペリジン-4-カルボニトリルの合成

実施例 1-1 と同様にして表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$   $\delta$  (DMSO- $d_6$ ): 2.06-2.22 (4H, m), 2.84-2.91 (2H, m), 3.50 (2H, d,  $J = 12.1$ ), 3.78 (3H, s), 3.81 (3H, s), 6.87-7.01 (6H, m), 7.47-7.51 (2H, m).

## 実施例 1-6

1-(2-メトキシフェニル)-4-(3-フルオロフェニル) ピペリジン-4-カルボニトリルの合成

実施例 1-1 と同様にして表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$   $\delta$  (DMSO- $d_6$ ): 2.13-2.27 (4H, m), 2.85-2.92 (2H, m), 3.49-3.53 (2H, m), 3.78 (3H, s), 6.91-7.02 (3H, m), 7.20-7.26 (2H, m), 7.42-7.55 (4H, m).

## 実施例 1-7

1-(2-メトキシフェニル)-4-(3-トリフルオロメチルフェニル) ピペリジン-4-カルボニトリルの合成

実施例 1-1 と同様にして表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$   $\delta$  (DMSO- $d_6$ ): 2.07-2.19 (4H, m), 2.87-2.94 (2H, m), 3.51-3.56 (2H, m), 3.79 (3H, s), 6.92-7.03 (3H, m), 7.68-7.96 (5H, m).

## 実施例 1-8

1-(2-メトキシフェニル)-4-(3-ベンジルオキシフェニル) ピペリジン-4-カルボニトリルの合成

実施例 1-1 と同様にして表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$   $\delta$  (DMSO- $d_6$ ): 1.98-2.08 (4H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 3.48-3.52 (2H, m), 3.78 (3H, s), 5.13 (1H, s), 5.15 (1H, s), 6.96-7.18 (7H, m), 7.33-7.46 (6H, m).

## 【0095】

## 実施例 2

1-(2-ヒドロキシフェニル)-4-(3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-カルボニトリルの合成

2-アミノフェノール (2.00 g, 18.3 mmol) とトリエチルアミン (3.32 ml, 23.8 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (DMF, 100 ml) 溶液にトリメチルシリルクロライド (2.79 ml, 22.0 mmol) を氷冷下加えた後室温まで昇温し2時間攪拌した。水を加えて反応を終了させた後、ジエチルエーテルを用いて抽出し、有機層を水で2回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥したのち、減圧下溶媒を留去し、反応混合物を3.31 g得た。一方4-ヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシエチル)-2-(3-メトキシフェニル) ブタンニトリル (400 mg, 1.70 mmol) のアセトニトリル (50 ml) 溶液に無水トリフルオロメタンスルホン酸 (0.629 ml, 3.74 mmol) およびトリエチルアミン (0.521 ml, 3.74 mmol) を-30~-20℃下順次加えそのまま15分間攪拌した後、-30~-20℃下得られた反応混合物3.31 gのうち400 mgとトリエチルアニリン (0.616 ml, 4.42 mmol) を加えて室温までゆっくり昇温し1時間攪拌した。水を加えて反応を終了した後、エーテルにより抽出し、有機層を水で1回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥したのち、減圧下留去し、反応混合物を625 mg得た。次いで、得られた反応混合物をテトラヒドロフラン (20 ml) に溶解させテトラブチルアンモニウムフルオライド (943 mg, 3.61 mmol) を室温下加えそのまま3時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を終了させた後、酢酸エチルを用いて抽出し、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液で1回、飽和重曹水で1回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥したのち、減圧下溶媒を留去した。ジエチルエーテルより晶析し表題化合物255 mgを淡茶色粉末として得た。

## 高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 309.6 (M+H)

保持時間: 2.92分

【0096】

## 実施例 3

1-(2-ベンジルオキシフェニル)-4-(3-メトキシフェニル)ピペリジン-4-カルボニトリルの合成

1-(2-ヒドロキシフェニル)-4-(3-メトキシフェニル)ピペリジン-4-カルボニトリル (155 mg, 0.503 mmol) と炭酸カリウム (209 mg, 1.51 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (DMF, 10 ml) 懸濁液にベンジルブロマイド (0.078 ml, 0.654 mmol) を室温下加えた後そのまま4時間撹拌した。水を加えて反応を終了させた後、酢酸エチルにより抽出し、有機層を水で2回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥したのち、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して表題化合物 184 g をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$   $\delta$  (DMSO- $d_6$ ): 2.09-2.25 (4H, m), 2.90-2.97 (2H, m), 3.56-3.60 (2H, m), 3.79 (3H, s), 5.12 (2H, s), 6.92-7.13 (7H, m), 7.29-7.49 (6H, m).

【0097】

## 実施例 4

1-[2-(2-メトキシエトキシ)フェニル]-4-(3-メトキシフェニル)ピペリジン-4-カルボニトリル

水素化ナトリウム (31.2 mg, 0.779 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (DMF, 20 ml) 懸濁液に 1-(2-ヒドロキシフェニル)-4-(3-メトキシフェニル)ピペリジン-4-カルボニトリル (200 mg, 0.649 mmol) を室温下加えた後、2-ブロモエチルメチルエーテル (0.073 ml, 0.779 mmol) を加え、そのまま4時間撹拌した。飽和塩化アンモニウム水を加えて反応を終了させた後、酢酸エチルにより抽出し、有機層を飽和塩化アンモニウム水で2回、飽和重曹水で1回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥したのち、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して表題化合物 221 mg を無色油状物として得た。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 367.3 (M+H)

保持時間: 3.01分

【0098】

## 実施例 5

4-(3-メトキシフェニル)ピペリジン-4-カルボニトリルの合成

1-ベンズヒドリル-4-(3-メトキシフェニル)ピペリジン-4-カルボニトリル (34.3 mg, 0.090 mmol)、酢酸 (0.005 ml, 0.090 mmol) と 10% 水酸化パラジウム (3.4 mg) のメタノール (20 ml) 懸濁液を水素雰囲気下3時間撹拌した。セライトろ過したのち溶媒を留去し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えたのち酢酸エチルにより抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で1回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。分取TLCを用いて精製し表題化合物 12.9 mg を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$   $\delta$  (DMSO- $d_6$ ): 1.86-2.06 (4H, m), 2.79-2.87 (2H, m), 3.07-3.11 (2H, m), 3.77 (3H, s), 6.92-6.96 (1H, m), 7.00-7.08 (2H, m), 7.33-7.39 (1H, m).

【0099】

## 実施例 6-1

1-(3-ピリジル)-4-(3-メトキシフェニル)ピペリジン-4-カルボニトリルの合成

トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム ( $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ , 14.0 mg, 10 mol%) と 2, 2'-ビス (ジフェニルホスフィノ) -1, 1'-ビナフチル (BINAP, 17.0 mg, 20 mol%) のテトラヒドロフラン (THF, 100 ml) 溶液に 3-ヨードピリジン (34 mg, 0.166 mmol)、4-(3-メトキシフェニル)ピペリジン-4-カルボニトリル (30 mg, 0.139

出証特 2004-3105218

mmol)、ナトリウム tert-ブチラート (47 mg, 0.417 mmol) を室温下加えた後、5時間加熱還流した。飽和食塩水を加えて反応を終了した後、酢酸エチルにより抽出し、有機層を飽和食塩水で2回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥したのち減圧留去した。分取TLCを用いて精製し、表題化合物28.0 mgを油状物として得た。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 294.1 (M+H)

保持時間: 2.96分

実施例 6-2

1- (4-ピリジル) -4- (3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-カルボニトリルの合成

実施例 6-1 と同様にして表題化合物を合成した。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 294.1 (M+H)

保持時間: 2.86分

実施例 6-3

1- [3- (ベンジルオキシ) ピリジン-2-イル] -4- (3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-カルボニトリル

3- (ベンジルオキシ) -2-ブロモピリジンの合成

2-ブロモ-3-ピリジノール (1.74 g, 10.0 mmol) と炭酸カリウム (4.15 g, 30.0 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (DMF, 150 ml) 溶液にベンジルブロマイド (1.49 ml, 12.5 mmol) を室温下加えて55℃まで昇温したのち3時間攪拌した。水を加えて反応を終了した後、酢酸エチルにより抽出し、有機層を水で2回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥したのち、減圧留去し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。表題化合物を 2.61 g 油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>): 7.33-7.49 (6H, m), 7.58-7.61 (1H, m), 7.95-7.98 (1H, m).

得られた3- (ベンジルオキシ) -2-ブロモピリジンを用いて実施例 6-1 と同様にして表題化合物を合成した。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 400.3 (M+H)

保持時間: 3.17 分

実施例 6-4

1- [3- (メトキシ) ピリジン-2-イル] -4- (3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-カルボニトリル

実施例 6-1 と同様にして表題化合物を合成した。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 324.1 (M+H)

保持時間: 2.48 分

実施例 6-5

1- [2-メトキシ-5-フルオロフェニル] -4- (3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-カルボニトリル

実施例 6-1 と同様にして表題化合物を合成した。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 340.9 (M+H)

保持時間: 3.76 分

実施例 6-6

1- [2-ベンジルオキシ-5-フルオロフェニル] -4- (3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-カルボニトリル

2-ブロモ-4-フルオロフェノールを用いて実施例 6-3 と同様にして表題化合物を合成した。

<sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>): 2.10-2.24 (4H, m), 2.89-2.96 (2H, m), 3.06-3.65 (2H, m), 5.09

(2H, s), 6.74-7.13 (6H, m), 7.30-7.47 (6H, m).

【0100】

実施例 7-1

4-(3-メトキシフェニル)-1-ピリミジン-2-イルピペリジン-4-カルボニトリル

水素化ナトリウム (18.5 mg, 0.555 mmol) のジメチルスルホキシド (DMSO, 15 ml) 懸濁液に 4-(3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-カルボニトリル (200 mg, 0.462 mmol) を室温下加えた後、2-ブロモピリミジン (88.2 mg, 0.555 mmol) を室温下加えそのまま一晩攪拌した。水を加えて反応を終了させた後、酢酸エチルにより抽出し、有機層を水で2回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥したのち、減圧下溶媒を留去した。分取用TLCにより精製して表題化合物55.8 mgを無色油状物として得た。

高速液体クロマトグラフィー/質量分析

m/z 295.3 (M+H)

保持時間: 3.42分

実施例 7-2

1-(1, 3-ベンズオキサゾール-2-イル)-4-(3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-カルボニトリル

実施例 7-1 と同様にして表題化合物を合成した。

高速液体クロマトグラフィー/質量分析

m/z 334.5 (M+H)

保持時間: 3.51分

実施例 7-3

1-(1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル)-4-(3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-カルボニトリル

実施例 7-1 と同様にして表題化合物を合成した。

高速液体クロマトグラフィー/質量分析

m/z 350.4 (M+H)

保持時間: 3.53分

【0101】

実施例 8

4-(3-メトキシフェニル)-1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) ピペリジン-4-カルボニトリル

4-(3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-カルボニトリル (250 mg, 1.162 mmol) とトリエチルアミン (0.243 ml, 17.4 mmol) のジクロロメタン (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 15 ml) 溶液に 2, 2, 2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート (322 mg, 1.39 mmol) を氷冷下加えた後室温まで昇温し一晩攪拌した。更に 2, 2, 2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート (322 mg, 1.39 mmol) を氷冷下加えた後室温まで昇温し一晩攪拌した。水を加えて反応を終了させた後、酢酸エチルを用いて抽出し、有機層を水で2回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥したのち、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して表題化合物315 mgを無色油状物として得た。

高速液体クロマトグラフィー/質量分析

m/z 299.2 (M+H)

保持時間: 3.67分

【0102】

実施例 9

1-ベンジル-4-(3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-カルボニトリル

4-(3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-カルボニトリル (1.00 g, 4.62 mmol) と炭酸カリウム (1.92 g, 13.9 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (DMF, 20 ml) 溶液にベンジルプロマイド (0.665 ml, 5.09 mmol) を室温下加えてそのままの温度で



一晚攪拌した。水を加えて反応を終了した後、酢酸エチルにより抽出し、有機層を水で2回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥したのち、減圧留去し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。表題化合物を 1.21 g 無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$   $\delta$  (DMSO- $d_6$ ): 1.97-2.11 (4H, m), 2.27-2.35 (2H, m), 2.91-2.95 (2H, m), 3.55 (2H, s), 3.77 (3H, s), 6.90-6.94 (1H, m), 7.02-7.04 (1H, m), 7.08-7.11 (1H, m), 7.24-7.37 (6H, m).

#### 【0103】

##### 実施例 10-1

1-(3-メトキシフェニル)-4-フェニルシクロヘキサンカルボニトリル

水素化ナトリウム (100 mg, 2.62 mmol) のジメチルスルホキシド (DMSO, 50 ml) 懸濁液に [3-クロロ-1-(2-クロロエチル) プロピル] ベンゼン (400mg, 1.31mmol) と (3-メトキシフェニル) アセトニトリル (0.182 ml, 1.28 mmol) のジメチルスルホキシド (DMSO, 5 ml) 溶液を室温下加えそのまま一晚攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を終了させた後、酢酸エチルにより抽出し、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液で1回、飽和重曹水で1回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥したのち、減圧下溶媒を留去した。分取用TLCにより精製して表題化合物 305 mg を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$   $\delta$  (DMSO- $d_6$ ): 1.77-2.20 (8H, m), 2.67-2.76 (1H, m), 3.77 (3H, s), 6.92-6.97 (1H, m), 7.07-7.39 (8H, m).

##### 実施例 10-2

1-フェニル-4-(3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-カルボニトリルの合成

参考例 1 の化合物を用い、実施例 10-1 と同様にして表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$   $\delta$  (DMSO- $d_6$ ): 2.21-2.25 (4H, m), 3.19-3.28 (2H, m), 3.72-3.88 (2H, m), 3.84 (3H, s), 6.86-6.94 (2H, m), 6.98-7.02 (2H, m), 7.09-7.13 (2H, m), 7.26-7.37 (3H, m).

##### 実施例 10-3

1-(2-メトキシフェニル)-4-(3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-カルボニトリルの合成

参考例 4 の化合物を用い、実施例 10-1 と同様にして表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$   $\delta$  (DMSO- $d_6$ ): 2.16-2.20 (4H, m), 2.85-2.93 (2H, m), 3.49-3.53 (2H, m), 3.79 (6H, m), 6.87-7.02 (5H, m), 7.08-7.17 (2H, m), 7.35-7.40 (1H, m).

##### 実施例 10-4

1-(2-メトキシフェニル)-4-(3-メトキシフェニル) アゼパン-4-カルボニトリル

参考例 10 の化合物を用い、実施例 10-1 と同様にして表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$   $\delta$  (DMSO- $d_6$ ): 2.15-2.60 (6H, m), 3.21-3.62 (4H, m), 3.83 (6H, s), 6.83-7.03 (5H, m), 7.09-7.16 (2H, m), 7.28-7.34.

#### 【0104】

##### 実施例 11-1

メチル 1-(2-メトキシフェニル)-4-(3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-カルボキシレート

1-(2-ベンジルオキシフェニル)-4-(3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-カルボニトリル (1.00g, 3.24 mmol) の 48% 臭化水素水溶液 (20 ml) 懸濁液を 12 時間加熱還流した後、減圧下溶媒を留去し析出した固形物を酢酸エチルで洗浄した。得られた反応混合物を N, N-ジメチルホルムアミド (DMF, 20 ml) に溶解し、ヨードメタン (0.666 ml, 10.7 mmol) と炭酸カリウム (5.38 g, 38.9 mmol) を室温下加えた。55 °C まで昇温したのち 4 時間攪拌した。水を加えて反応を終了した後、酢酸エチルにより抽出し、有機層を水で 2 回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥したのち、溶媒を減圧留去し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。表題化合物を 990 mg 無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$   $\delta$  (DMSO- $d_6$ ): 1.96-2.02 (2H, m), 2.62-2.69 (6H, m), 3.60 (3H, s), 3.75 (3H, s), 3.76 (3H, s), 6.84-6.98 (7H, m), 7.26-7.31 (1H, m).

#### 実施例 11-2

メチル 4-(3-メトキシフェニル)-1-(3-メトキシピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキシレート

実施例 11-1 と同様にして表題化合物を合成した。

高速液体クロマトグラフィー/質量分析

$m/z$  357.2 (M+H)

保持時間: 2.76分

#### 実施例 11-3

メチル 4-(3-メトキシフェニル)-1-ピリミジン-2-イルピペリジン-4-カルボキシレート

4-(3-メトキシフェニル)-1-ピリミジン-2-イルピペリジン-4-カルボニトリル (70 mg, 0.238 mmol) を 12N 塩化水素水溶液 (5 ml) に加え、この懸濁液を 12 時間加熱還流した後、減圧下溶媒を留去し、析出した固形物を酢酸エチルで洗浄した。得られた反応混合物を N, N-ジメチルホルムアミド (DMF, 10 ml) に溶解し、ヨードメタン (0.0593 ml, 0.952 mmol) と炭酸カリウム (263 mg, 1.90 mmol) を室温下加えた。35℃ まで昇温したのち 4 時間攪拌した。水を加えて反応を終了した後、酢酸エチルにより抽出し、有機層を水で 2 回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥したのち、溶媒を減圧留去し、分取用 TLC により精製した。表題化合物を 30.4 mg 無色油状物として得た。

高速液体クロマトグラフィー/質量分析

$m/z$  328.3 (M+H)

保持時間: 3.24分

【0105】

#### 実施例 12

[1-(2-メトキシフェニル)-4-(3-メトキシフェニル)ピペリジン-4-イル]メタノール

水素化リチウムアルミニウム (51.4 mg, 1.35 mol) のテトラヒドロフラン (THF, 30 ml) 懸濁液に室温下メチル 1-(2-メトキシフェニル)-4-(3-メトキシフェニル)ピペリジン-4-カルボキシレート (500 mg, 1.35 mol) のテトラヒドロフラン (THF, 10 ml) 溶液を氷冷下ゆっくり加えた後、室温まで昇温し一晩攪拌した。氷冷下 14.5N アンモニア水 (0.200 ml) を加えて反応を終了させた後、析出する塩をセライトで濾別した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。表題化合物を 388 mg 無色油状物として得た。

高速液体クロマトグラフィー/質量分析

$m/z$  328.3 (M+H)

保持時間: 2.38分

【0106】

#### 実施例 13

[1-(2-メトキシフェニル)-4-(3-メトキシフェニル)ピペリジン-4-イル]メチル 4-メチルベンゼンスルホネート

[1-(2-メトキシフェニル)-4-(3-メトキシフェニル)ピペリジン-4-イル]メタノール (88.0 mg, 0.269 mmol) のピリジン溶液 (10 ml) にパラトルエンスルホンクロライド (56.4 mg, 0.296 mmol) を室温下加えて 50℃ まで昇温し 4 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、酢酸エチルにより抽出し、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液で 2 回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥したのち、溶媒を減圧留去した。分取用 TLC により精製し、表題化合物を 33.3 mg 無色油状物として得た。

高速液体クロマトグラフィー/質量分析

$m/z$  482.4 (M+H)

保持時間: 3.11分

## 【0107】

## 実施例 14

[1-(2-メトキシフェニル)-4-(3-メトキシフェニル)ピペリジン-4-イル] アセトニトリル

[1-(2-メトキシフェニル)-4-(3-メトキシフェニル)ピペリジン-4-イル] メチル 4-メチルベンゼンスルホネート (33.3 mg, 0.0690 mmol) とシンア化カリウム (9.00 mg, 0.138 mmol) のジメチルスルホキシド (DMSO, 10 ml) 懸濁液を 80℃ まで昇温し 4 時間攪拌した。水を加えて反応を終了させた後、酢酸エチルにより抽出し、有機層を水で 2 回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥したのち、減圧下溶媒を留去した。分取用 TLC により精製して表題化合物 20.1 mg を無色油状物として得た。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 337.6 (M+H)

保持時間: 3.07 分

## 【0108】

## 実施例 15

1-(2-メトキシフェニル)-4-(3-メトキシフェニル)ピペリジン-4-カルボン酸

メチル 1-(2-メトキシフェニル)-4-(3-メトキシフェニル)ピペリジン-4-カルボキシレート (1.00 g, 4.62 mmol) のエタノール (5 ml) 溶液に 2 N 水酸化リチウム水溶液 (0.071 ml, 0.142 mmol) を室温下加えて 4 時間加熱還流した。更に、2 N 水酸化リチウム水溶液 (0.149 ml, 0.284 mmol) を室温下加えて 4 時間加熱還流した。溶媒を留去した後、1, 4-ジオキサン (1,4-dioxane, 3 ml) - 水 (2 ml) に反応混合物を懸濁させ更に 5 時間加熱還流した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を終了した後、酢酸エチルにより抽出し、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液で 2 回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥したのち、減圧留去した。酢酸エチル-ヘキサン混合液より晶析し、表題化合物を 35.2 mg 白色結晶として得た。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 342.3 (M+H)

保持時間: 2.37 分

## 【0109】

## 実施例 16

1-(2-メトキシフェニル)-4-(3-メトキシフェニル)ピペリジン-4-カルボキサミド

1-(2-メトキシフェニル)-4-(3-メトキシフェニル)ピペリジン-4-カルボン酸 (150 mg, 0.439 mmol) のジクロロメタン (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 10 ml) 溶液にオキサリルクロライド (0.0867 ml, 0.967 mmol) を室温下加えた後、N, N-ジメチルホルムアミド (DMF, 1 滴) を加えそのままの温度で 4 時間攪拌した。氷冷下 14.5 N アンモニア水 (5.00 ml) を加えて反応を終了させた後、室温まで昇温し 1 時間攪拌した。水を加えた後、酢酸エチルにより抽出し、有機層を水で 2 回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥したのち、減圧下溶媒を留去した。ジエチルエーテルより晶析し、表題化合物を 96.8 mg 白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.88-1.95 (2H, m), 2.50-2.56 (2H, m), 2.71-2.78 (2H, m), 3.17-3.21 (2H, m), 3.74 (3H, s), 3.76 (3H, s), 6.78-7.00 (8H, m), 7.17 (1H, brd), 7.25 (1H, t, J = 8.04).

## 【0110】

## 試験例

本発明化合物の LDL 受容体発現増強作用の評価は以下の方法で実施される。

## 1 LDL 受容体発現量測定

ヒト肝臓由来培養細胞株 HepG2 を用い、被検化合物の LDL 受容体発現増強活性を測定した。6 穴プレートに細胞を  $7.5 \times 10^5$  cells / well の濃度で植え込んだ (第 1 日)。3 日

目に、培地をリポ蛋白質除去血清、および被検化合物を含む培地に交換した。4日目に細胞を剥離し、遠心分離操作にて細胞を回収した。回収した細胞を0.1% TritonX-100を含む細胞溶解バッファーで細胞を溶解し、遠心分離操作後上清を細胞タンパク質溶液とした。調製した細胞タンパク質溶液を用いて、イムノブロッティング (Immunoblotting) 法にて LDL-R タンパク質量を評価した。得られた結果を図1に示す。

実施例1-4の化合物をHepG2細胞に処置した後、イムノブロッティング法にてLDL受容体タンパク質量を検出した。

実施例1-4の化合物は1および10  $\mu$ Mにおいてコントロール群と比べて優れたLDL受容体の蛋白質量の増加作用を示した。

【産業上の利用可能性】

【0111】

本発明の式(1)で表される化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの酸付加塩は、ヒト肝臓由来培養細胞株HepG2において高いLDL受容体発現増強作用を示すことにより、直接的にまたは間接的にLDL受容体タンパク質発現を促進する。従って、高脂血症の予防、治療および動脈硬化それ自体、あるいは動脈硬化に関連する諸疾患、例えば、脳梗塞、脳血栓、一過性脳溢血、狭心症、心筋梗塞、末梢性血栓及び閉塞等の予防および/または治療に有用である。

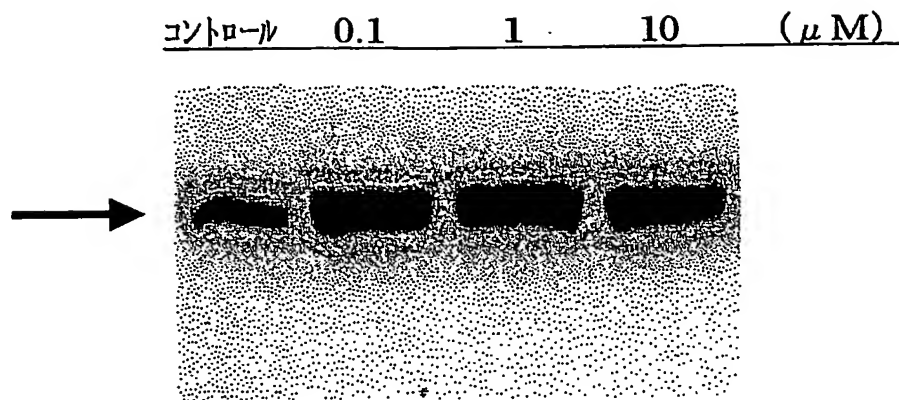
【図面の簡単な説明】

【0112】

【図1】試験例1のLDL受容体発現増強作用試験に於ける、実施例1-4の化合物のイムノブロッティングの結果を表す図である。各レーンは、左から順にコントロール、化合物濃度0.1  $\mu$ M、1  $\mu$ M、10  $\mu$ Mでの試験結果を表す。矢印はLDL受容体蛋白質の位置を表す。

【書類名】 図面

【図 1】



【書類名】要約書

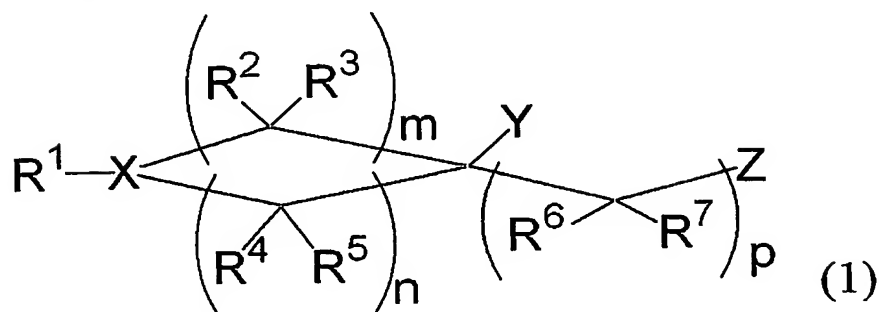
【要約】

【課題】LDL受容体発現増強作用を有し、高脂血症や動脈硬化等の治療剤として有用な化合物を提供する。

【解決手段】

【化1】

式(1)：



〔式中、 $m$ 、 $n$ 、及び  $p$  は独立して  $0 \sim 4$  の整数を表すが、 $3 \leq m+n \leq 8$  である。〕

$X$  は窒素原子または式： $\text{C}-\text{R}^{1-5}$  で表される基を、 $Y$  は置換もしくは無置換の芳香族基等を、 $\text{R}^{1-5}$ 、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ 、および  $\text{R}^7$  は、水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基等を、 $Z$  は、水素原子、シアノ基等を表す。〕  
で表される化合物もしくはそのプロドラッグ、またはそれらの薬学的に許容される塩を有効成分として含有するLDL受容体発現増強剤。

。

【選択図】 図1

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2003-361256
受付番号	50301747319
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成15年10月22日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成15年10月21日

特願 2 0 0 3 - 3 6 1 2 5 6

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 1 8 3 3 7 0 ]

1. 変更年月日  
[変更理由]  
住 所  
氏 名

1 9 9 0 年 8 月 9 日  
新規登録  
大阪府大阪市中央区道修町 2 丁目 2 番 8 号  
住友製薬株式会社



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record.**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**